

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE N° 617

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 19 juillet 1900, à 1 heure

Par AUGUSTE-ALBERT SANDOZ

Né à Besançon (Doubs) le 18 septembre 1874.

ÉTUDE SUR L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE
DE
L'ACIDE CACODYLIQUE
DANS LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE

Président : M. GAUTIER, professeur.

Juges | MM. POUCHET, professeur.
CHASSEVANT et ANDRÉ, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les différentes parties de l'enseignement médical

PARIS

JOUBE ET BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1900

617

THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

713



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1900

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le jeudi 19 juillet 1900, à 1 heure

Par AUGUSTE-ALBERT SANDOZ

Né à Besançon (Doubs) le 18 septembre 1874.

ÉTUDE SUR L'EMPLOI THÉRAPEUTIQUE

DE

L'ACIDE CACODYLIQUE

DANS LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE

Président : M. GAUTIER, professeur.

Juges { MM. POUCHET, professeur.
CHASSEVANT et ANDRÉ, agrégés.

Le Candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'enseignement médical.



PARIS

JOUE ET BOYER

IMPRIMEURS DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

15, rue Racine, 15

1900

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

	Doyen.	M. BROUARDEL
	Professeurs	MM.
Anatomie		FARABEUF.
Physiologie		CH. RICHET.
Physique médicale		GABRIEL.
Chimie organique et chimie minérale		GAUTIER.
Histoire naturelle médicale		BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales		BOUCHARD.
Pathologie médicale		DEBOVE.
Pathologie chirurgicale		HUTINEL.
Anatomie pathologique		LANNELONGUE
Histologie		CORNIL.
Opérations et appareils		MATHIAS DUVAL
Matière médicale et pharmacologie		TERRIER.
Thérapeutique		POUCHET.
Hygiène		LANDOUZY
Médecine légale		PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		BROUARDEL.
Pathologie expérimentale et comparée		BRISSAUD.
		CHANTEMESSE
		POTAIN.
Clinique médicale		JACCOUD.
		HAYEM.
		DIEULAFOY
		GRANCHER.
Maladie des enfants		JOFFROY.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale		FOURNIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		RAYMOND.
Clinique des maladies du système nerveux		BERGER.
Clinique chirurgicale		DUPLAY.
		LE DENTU
		TILLAUX.
Clinique ophthalmologique		PANAS.
Clinique des maladies des voies urinaires		GUYON.
Clinique d'accouchements		BUDIN.
		PINARD.

Agrégés en exercice.

MM.	DEGREZ	LEJARS	THIROLOIX
ACHARD	DUPRÉ	LEPAGE	THOINOT
ALBARRAN	FAURE	MARFAN	VAQUEZ
ANDRÉ	GAUCHER	MAUCLAIRE	VARNIER
BONNAIRE	GILLES DE LA	MENETRIER	WALLICH
BROCA (Aug.)	TOURETTE	MERY	WALTHER
BROCA (André)	HARTMANN	ROGER	WIDAL
BHARRIN	LANGLOIS	SEBILEAU	WURTZ
CHASSEVANT	LAUNOIS	TEISSIER	
DELBET	LEGUEU	THIERY	

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL.

Par délibération en date du 9 décembre 1798. L'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GAUTIER

Membre de l'Institut.
Officier de la Légion d'Honneur.

ÉTUDE SUR L'EMPLOI THERAPEUTIQUE
DE L'ACIDE CACODYLIQUE

DANS LA
TUBERCULOSE PULMONAIRE CHRONIQUE

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études, c'est un devoir pour nous de remercier tous ceux qui, par leur enseignement, leurs conseils, leurs exemples, ont contribué à notre instruction et à notre éducation médicales.

Nous adressons ici, à nos premiers Maîtres de l'Ecole de Médecine de Besançon le témoignage de notre reconnaissance. Nous avons eu l'honneur de compter au nombre des prosecteurs de M. le professeur Bruchon et nous gardons le souvenir durable de son enseignement brillant, de sa sollicitude constante.

Nous avons toujours trouvé auprès de M. le Sénateur Saillard, alors directeur de l'Ecole l'accueil le plus affectueux, et nous lui devons tous nos remercie-

ments pour les excellents conseils pratiques qu'il nous donna si souvent au lit des malades. Que MM. les D^{rs} Gauderon, Chapoy, Bolot, Heitz, Roland, Bouton et Prieur reçoivent l'expression de notre gratitude pour l'intérêt qu'ils nous ont témoigné.

A Paris, nous avons passé une année de stage dans le service de M. le professeur Proust ; nous en gardons le meilleur souvenir, ainsi que des leçons cliniques si intéressantes de son suppléant, M. le D^r Toupet.

MM. les professeurs Tillaux, Duplay, Potain, Jacoud, Dieulafoy, Grancher et Pinard, nous ont fait voir ce que doivent et peuvent être la chirurgie, la médecine, la médecine infantile et l'obstétrique. Nous nous efforcerons de mettre en pratique leurs conseils éclairés et nous leur apportons l'expression de notre profonde reconnaissance.

M. le professeur Debove a bien voulu nous autoriser à prendre dans son service des observations que nous citons dans ce travail ; nous lui en adressons nos plus vifs remerciements et gardons le souvenir des brillantes controverses qu'il dirige avec tant d'esprit au cours de ses conférences cliniques.

Nous remercions aussi MM. les D^{rs} Robin, Binet, et Roustan, pour l'empressement qu'ils ont mis à nous transmettre les résultats de leurs travaux.

C'est à M. le professeur Gautier que nous devons l'idée première de ce travail. Encouragé par la bienveillance dont il fit preuve, nous avons largement mis à profit sa science. Nous n'oublierons jamais l'accueil rempli d'affabilité qu'il nous a réservé et l'obligeance

avec laquelle il a mis à notre disposition les documents nécessaires à notre travail. En voulant bien accepter la présidence de notre thèse, il nous a fait un grand honneur, et nous le prions d'agréer l'assurance de notre profonde gratitude.

M. le Dr Bourcet, chef du Laboratoire de M. Gautier, nous a été d'un précieux concours pendant la préparation de ce travail ; qu'il veuille bien accepter nos plus vifs remerciements.

HISTORIQUE

Si l'origine de la médication arsenicale paraît remonter aux sources mêmes de l'histoire de la médecine, le traitement cacodylique est d'origine plus récente. C'est en Allemagne que l'acide cacodylique fut employé pour la première fois en thérapeutique, mais ces tentatives restèrent infructueuses. Schmidt, Chomge, Kurschner le crurent à peu près inactif. Après eux, V. Renz qui employait sans doute un produit impur, mélangé de cacodyle ou d'acide arsénieux, dut renoncer à ce traitement, à cause de ses inconvénients : sécheresse de la bouche avec perte d'appétit, insomnie, accélération du pouls, odeur nauséabonde de l'haleine et de la sueur.

Il était réservé à l'Ecole Française, de mettre en lumière les propriétés spéciales et le mode d'action de l'acide cacodylique.

En 1894, sur les conseils de M. le professeur A. Gautier, un de ses anciens chefs de Laboratoire, M. Danlos médecin de l'hôpital Saint-Louis, étudia son action sur les maladies de la peau.

M. Danlos, frappé de l'inconvénient de l'emploi prolongé de l'arsenic dans les affections cutanées, cherchait une préparation arsenicale plus inoffensive. L'acide cacodylique, par sa toxicité très faible et par

sa teneur élevée en arsenic à l'état soluble et sous la forme organique, répondait à peu près à ses desiderata, et en juin 1896, M. Danlos publiait à la société française de Dermatologie les résultats heureux qu'il avait obtenus de l'emploi de ce médicament dans le traitement des maladies de la peau.

Peu de temps après, le 28 octobre 1896, le Professeur Rille, fit à ce sujet une communication à la société dermatologique de Vienne.

Enfin en 1897, M. le professeur Gautier, frappé de la tolérance de l'organisme pour ce médicament, songea à l'utiliser d'abord dans les anémies graves et l'état palustre invétéré, puis dans les maladies de poitrine.

A la suite de ces essais, en 1898, M. Gautier convaincu des avantages de cette nouvelle méthode, fit connaître les heureux résultats qu'il avait personnellement obtenus dans le traitement de la tuberculose confirmée, à M. le Professeur Renaut (de Lyon), à M. le Professeur Potain, à M. le Dr Burlureau (du Val-de-Grâce), à M. le Dr Roustan (de Cannes).

A la suite de cette communication et 5 mois après, le 30 mai 1899, M. le Professeur Renaut, devançant les publications personnelles de M. Gautier, venait rapporter à l'Académie de médecine, les heureux effets des injections rectales et sous-cutanées de cacodylate de soude dans les dyscrasies consomptives et plus particulièrement dans la tuberculose pulmonaire.

Enfin, le 6 juin 1899, M. Gautier lisait à l'Académie de médecine une communication dans laquelle, établis-

sant le principe même de sa méthode, il annonçait les bons résultats obtenus par la médication cacodylique dans le traitement des maladies consomptives. M. Gautier pensait pour expliquer le mécanisme de l'action des arsenicaux, qu'ils se fixent sur le noyau des cellules des globules blancs, puis peut-être des centres excitateurs de la nutrition. Il a montré le bien fondé de cette hypothèse dans un mémoire qu'il présentait le 4 décembre 1900, à l'Académie des sciences, et dans lequel il disait que grâce à une méthode très sûre de recherche et de dosage, il était parvenu à démontrer que l'arsenic existe à l'état normal chez les animaux carnivores et herbivores et chez l'homme, en quantité pondérable dans la glande thyroïde, très sensible dans le thymus et le cerveau, à l'état de traces dans la peau.

Depuis, se sont multipliées les communications et les observations au sujet de la médication cacodylique. On fabrique en grand les cacodylates, et l'on peut voir actuellement à la classe 87, à l'Exposition universelle de Paris, une série de dix cacodylates, de soude, de potasse, de chaux, de magnésie, de fer, de mercure, d'argent, de lithine, de gaïacol, de quinine, et cela moins d'un an après la première communication de M. le professeur Gautier à l'Académie de médecine sur les emplois thérapeutiques de l'acide cacodylique et de ses dérivés.

ÉTUDE CHIMIQUE

En 1760, Cadet, en distillant un mélange d'acétate de potasse et d'acide arsénieux, obtint un liquide fumant, arsenical, qu'il appela cacodyle à cause de son odeur fétide (κακός et ὀσμή) et qu'on nomma ensuite *liqueur fumante de Cadet*, et plus tard *alkarsine* ou encore *alcarsine*. Thénard admit que dans cette distillation, il se forme de l'hydrogène arsénié en même temps que des produits liquides contenant de l'arsenic. Berzélius au contraire, pensait que le cacodyle était une combinaison d'acide arsénieux et d'acide acétique anhydre ou d'acétone. En un mot, la question était loin d'être élucidée, lorsqu'en 1842, Bunsen démontra que la liqueur de Cadet, était un mélange de cacodyle et d'oxyde de cacodyle, et que cette liqueur de Cadet, oxydée par l'oxyde de mercure ou par tout autre moyen, donnait un acide jusqu'alors inconnu : l'acide cacodylique était trouvé.

L'acide cacodylique est inodore, cristallise dans l'alcool en gros prismes rhomboïdaux obliques, incolores ; il est inaltérable à l'air sec, mais décomposable à l'air humide ; il est déliquescent, moins soluble dans l'alcool que dans l'eau et tout à fait insoluble dans l'éther.

L'acide cacodylique fond à 200° sans décomposition et ne se solidifie qu'à + 90°. Au-dessus de 200 il se dé-

compose. Il résiste aux oxydants acides tels que l'acide azotique fumant, l'acide chromique, l'eau régale. L'hydrogène et les réducteurs ordinaires (acide sulfureux, acide oxalique), ne l'attaquent pas. Le zinc métallique le réduit à chaud.

L'acide cacodylique, franchement acide, décompose les carbonates alcalins avec effervescence, en formant des cacodylates.

Enfin si on examine sa formule $(\text{CH}_3)_2\text{As}_2\text{O}_3\text{OH}$, on voit que 100 parties d'acide cacodylique contiennent 54,3 parties d'arsenic métalloïdique, soit plus de la moitié de son poids. Cette haute teneur en un élément aussi toxique que l'arsenic devait faire regarder l'acide cacodylique comme un poison énergique, et lors de sa découverte, alors qu'on ne savait pas encore le préparer à l'état de pureté auquel on l'obtient aujourd'hui, il était toxique, témoin le travail de Schulz (*Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, t. XII, p. 22).

Mais à l'heure actuelle, il est parfaitement démontré que l'acide cacodylique pur n'est nullement toxique, et ce résultat était à prévoir quand on considère que l'arsenic y est engagé non pas sous la forme métalloïdique As, mais sous une forme organique, à l'état de combinaison méthylrique de l'arsenic, $\text{As}'' \begin{matrix} < \text{C H}_3 \\ < \text{C H}_3 \end{matrix}$ dont les propriétés physiologiques ne sont nullement celles de l'arsenic.

Par suite de sa grande acidité, l'acide cacodylique ne saurait être employé en thérapeutique, aussi a-t-on

pensé à le mettre sous forme de sels neutres, tels que le cacodylate de soude, par exemple.

Le cacodylate de soude, $\text{As}(\text{C H}_3)_3 \text{Na O}^3$ est un sel cristallisé en très petits cristaux déliquescents, parfaitement blanc, et absolument inodore et neutre. Tout cacodylate qui ne répond pas à ces conditions n'est pas pur et devrait être rejeté impitoyablement, car il peut amener des accidents ou sinon il ne donne pas les résultats qu'on est en droit d'en attendre ; de plus le cacodylate de soude acide ou alcalin produit des douleurs très vives en injections sous-cutanées.

M. le Professeur Gautier a indiqué pour l'acide cacodylique les caractères de pureté suivants :

a. — L'acide cacodylique pur est cristallisé, blanc, sans odeur, à peine acide au goût au début.

b. — S'il est pur, (et c'est là un de ses meilleurs caractères), 100 parties sèches doivent saturer exactement 28,99 parties de soude caustique.

c. — Le cacodylate de soude ne doit pas donner de précipité par un excès d'eau de chaux mêlée d'eau de baryte (absence d'oxalates, d'arsénites, d'arséniates).

d. — Le cacodylate de soude cristallise bien. Pur, il ne doit pas précipiter, ou ne donner qu'un louche blanchâtre dû à une trace de chlore, par le nitrate d'argent.

e. — Il ne doit pas précipiter, après agitation, par un mélange de sel ammoniac, d'ammoniaque et de sulfate de magnésie.

TRANSFORMATION DANS L'ÉCONOMIE DE L'ARSENIC MINÉRAL EN ARSENIC ORGANIQUE

En 1875, MM. A. Gautier et Scolosuboff observaient que l'arsenic que l'on fait ingérer aux animaux, à haute dose, mais non toxique, se condense dans les centres nerveux pour être ensuite éliminé par le foie, l'intestin et les bronches. M. le professeur A. Gautier émettait alors l'hypothèse que l'arsenic tend sans doute à se substituer au phosphore dans les lécithines et nucléines phosphorées de l'économie.

En 1880 Selmi prouve que l'arsenic administré aux animaux à large dose, mais non mortelle, passe toujours en grande partie à l'état organique ; c'est en effet sous cette forme organique qu'il le retrouvait dans les urines excrétées, mais en même temps Selmi y constatait un excès de phosphore proportionnellement éliminé à l'état de combinaison organique. C'était là démontrer d'une façon évidente la substitution de l'arsenic au phosphore.

Des expériences récentes de M. le Dr Besredka viennent de compléter les observations de Selmi, et de démontrer pour les composés arsenicaux ordinaires l'existence d'un stade intermédiaire d'assimilation dévolu aux seuls leucocytes. En effet, M. Besredka

a établi que si l'on injecte sous la peau ou dans le péritoine de l'arsenic à l'état minéral, soluble ou insoluble, mais à dose non toxique, on produit une augmentation du nombre des leucocytes pouvant dépasser le double du chiffre normal. Au cours de ce stade hyperleucocytaire, l'arsenic injecté ne peut être retrouvé que dans les leucocytes, tandis que les autres éléments du sang et le plasma lui-même n'en contiennent pas trace.

Il semble que l'arsenic avant de pénétrer jusqu'aux centres nerveux doive passer par une phase intermédiaire, subir une métamorphose biologique spéciale au sein des leucocytes et seulement alors cet arsenic « assimilé », peut agir utilement sur les centres excitateurs de la nutrition. L'expérience suivante due également à M. Besredka est la confirmation de cette hypothèse : si l'on détermine avec soin la dose d'arsenic minéral mortelle pour un animal quand on l'injecte par la voie hypodermique ou stomacale, la centième partie de cette dose suffit pour le tuer, si cette dose est mise directement en contact avec les centres nerveux. De même M. Morishima (1) a récemment constaté, à la suite de recherches exécutées dans le laboratoire de M. Heymans (professeur à la Faculté de Médecine de Gand), qu'après injection intra-cérébrale, l'arsenic se montre environ 200 fois plus toxique qu'après administration par les autres voies, même par la voie caroti-

1. Académie royale de Médecine de Belgique. Séance du 27 janvier 1900.

dienne ; le passage préalable de l'arsenic par le foie diminuerait à peine sa toxicité.

De ces expériences, il résulte donc que l'arsenic minéral qui n'a pas été modifié, « organisé », par le globule blanc, est de cent à deux cents fois plus toxique que celui qui est porté par le sang aux centres nerveux après avoir été absorbé, « assimilé » sous forme organique par les leucocytes.

Et nous pouvons, à la suite des observations de Selmi, et de MM. Besredka et Morishima formuler les propositions suivantes :

1° L'arsenic minéral, à dose thérapeutique, passe toujours en grande partie dans l'économie sous forme organique et se substitue au phosphore des tissus.

2° Cette transformation organique est nécessaire et paraît s'accomplir au cours d'un stade intermédiaire, stade leucocytaire.

Il restait à déterminer sous quelle forme définitive se retrouvait l'arsenic au sein de nos tissus.

M. le Professeur Gautier avait pensé, pour expliquer le mécanisme de l'action de l'arsenic que ce métalloïde se fixe sur le noyau des cellules des globules blancs, puis peut-être des centres excitateurs de la nutrition. Dans une récente communication à l'Académie des Sciences, M. Gautier a démontré le bien fondé de cette opinion théorique, en prouvant expérimentalement qu'il existe à l'état normal chez les animaux herbivores et carnivores et chez l'homme lui-même, dans les noyaux des cellules de la glande thyroïde, du thymus, de la mamelle, du cerveau, et en très minime

proportion de la peau « des nucléines arsenicales, des arsén nucléines », coexistant avec les nucléines phosphorées ordinaires. » « Elles jouent, dans les noyaux des cellules, et sans doute aussi dans les granulations chromatophiles du protoplasma de ces organes, un rôle important, puisque l'arsenic est toujours présent dans le tissu, puisque aussi dans les maladies de ces glandes, la médication arsenicale a été empiriquement reconnue avantageuse, puisque enfin la glande de l'économie de beaucoup la plus riche en arsenic, la thyroïde (et ses annexes), ne peut-être malade ou détruite sans qu'apparaissent les troubles du myxœdème qui frappe particulièrement les trois organes, thyroïde, cerveau et peau ou j'ai trouvé de l'arsenic.

« Mais la constatation de l'existence de l'arsenic dans le noyau de certaines cellules n'est pas seulement importante en ce que la seule présence d'un élément aussi rare que l'arsenic dans la thyroïde, le thymus, le cerveau, la peau et la glande mammaire, suffit à démontrer les relations chimiques et fonctionnelles qui unissent ces organes ; cette constatation nous éclaire encore à un point de vue plus général. Elle établit l'influence que sont aptes à exercer sur le fonctionnement des tissus et sur la vie de l'être tout entier des doses presque infinitésimales de certains éléments spécifiques.

Il se dégage encore de ces recherches, une autre conséquence, à savoir que des fonctions spécifiques plus ou moins nécessaires à la vie, plus ou moins latentes, se poursuivent dans les organes, grâce à la présence

de certains éléments actifs, dont la majeure partie nous échappe sans doute encore à cette heure. Tel semble être le rôle du manganèse, reconnu dans le ferment oxydant, de l'iode dans la thyroïde, de l'arsenic dans les nucléines où il remplace le phosphore, du fluor dans la cellule osseuse, etc. Il y a donc lieu de rechercher aujourd'hui dans chaque organe, et grâce aux méthodes les plus délicates, les divers éléments qui, tels que les précédents, peuvent raisonnablement être regardés comme aptes à se substituer à leurs analogues chimiques, éléments grâce auxquels la nature peut arriver à modifier plus ou moins profondément le fonctionnement soit local, soit général; tels seraient le sélénium à la place du soufre; le soufre négatif substitué à l'oxygène; le cuivre, le zinc ou le manganèse, remplaçant le fer; le phosphore, l'arsenic, le vanadium, le bismuth lui-même, jouant le rôle de l'azote.

C'est toute une chimie biologique nouvelle à entreprendre; elle me paraît pleine de promesses pour l'avenir.

Des observations faites d'abord sur le mode d'action de l'arsenic chez les malades m'ont amené à découvrir cet élément chez les animaux; par une réciproque inverse, et après les considérations générales que je viens d'exposer, je n'ai pas besoin de faire remarquer la portée de cette découverte au point de vue de l'étiologie et de la thérapeutique des maladies ».

En résumé :

Normalement l'arsenic existe dans l'économie sous une forme organique, à l'état d'arsénucléine.

Il semble qu'il n'est pas indifférent de fournir thérapeutiquement l'arsenic à l'état minéral ou à l'état organique.

Les expériences de M. Besredka démontrent en effet pour l'arsenic minéral une toxicité 100 fois plus grande que pour l'arsenic assimilé, organisé par les globules blancs.

Sous une forme organique analogue et, comme elle presque inoffensive, la médication cacodylique paraît répondre à ces desiderata.

« Il y a des anémies d'arsenic, comme il y a des anémies de fer ou d'iode, dit M. le Professeur Gautier, et je ne crois pas aller trop au delà de ce que comportent mes observations en disant que l'anémie arsenicale est la règle chez les sujets prédisposés à la tuberculose. Chez ceux-là la médication cacodylique préventive rendra les plus grands services ».

ACTION PHYSIOLOGIQUE

Elimination (1). — MM. Imbert et Badel, de Montpellier, ont recherché l'arsenic dans les urines émises, après ingestion de cacodylate de soude.

Leurs expériences montrent que si l'on prend par la voie stomacale 0 gr. 20 de ce sel pur (correspondant à 98 milligrammes d'arsenic métalloïdique), dès la première émission d'urine, on constate déjà que les reins ont éliminé trois milligrammes d'arsenic ; 36 milligrammes sont ainsi éliminés dans les premières 24 heures ; ils paraissent l'être sous forme de cacodylate et ce serait alors l'excès qui s'en déverserait tout d'abord le premier jour, puisque dès le second jour, la quantité d'arsenic éliminée par les reins s'abaisse à 3 milligrammes puis à 1 et 2 milligrammes par jour et cela pendant un mois. Et si l'on fait la somme de l'arsenic ainsi éliminé à la suite de l'absorption d'une dose de cacodylate de soude correspondant à 98 milligrammes d'arsenic, on trouve 82 milligrammes, soit une différence de 16 milligrammes.

Les belles expériences de M. Gautier permettent d'expliquer ce que sont devenus ces 16 milligr., c'est-à-dire à peu près un sixième de l'arsenic ingéré :

1. Académie de médecine. Séance du 27 février 1900. Note présentée par M. Gautier.

« Je viens d'établir, en effet, dit M. Gautier, qu'à l'état normal plusieurs de nos tissus sont arsenicaux, la glande thyroïde, le thymus, la glande mammaire, la peau et ses annexes, quelquefois le cerveau. C'est dans ces glandes et tissus que se localise principalement l'arsenic, c'est parce qu'il s'y est localisé au cours du traitement cacodylique (là et peut-être ailleurs, mais alors très passagèrement), que, dès le second jour, après une décharge rapide de l'excès de cacodylate introduit dans l'économie, décharge qui se produit par les reins, au cours des premières heures, on voit tomber l'arsenic quotidiennement éliminé par les urines à 1 ou 2 milligr. et cela très régulièrement jusqu'au 30^e jour environ. C'est que le sujet en expérience désassimile alors lentement l'arsenic momentanément assimilé en excès. La glande thyroïde, la peau, le tissu nerveux, s'en sont enrichis, et leur fonctionnement, en a subi une excitation qui retentit utilement sur toutes les fonctions de l'économie et particulièrement sur l'assimilation.

Ainsi la majeure partie du cacodylate de soude ingéré s'élimine par les reins, et c'est dans la glande mastoïde, la peau, la glande mammaire et le tissu nerveux qu'il paraît se localiser. »

L'élimination est donc partielle, et une certaine quantité, variable sans doute, a une tendance à se localiser dans divers tissus de l'économie. De plus cette élimination est lente et cette constatation est de la plus haute importance au point de vue de la direction

du traitement cacodylique ainsi qu'au point de vue médico-légal.

Toxicité. — L'acide cacodylique est très peu toxique et cependant il contient, sous forme soluble, une très forte proportion d'arsenic métalloïdique, soit 54,3 pour 100 de son poids. « Mais, dit M. le Professeur Gautier, l'arsenic existe dans ce produit sous une forme essentiellement latente, organique, qui lui enlève si bien toutes les propriétés physiques, chimiques et physiologiques des préparations arsenicales ordinaires que les réactions caractéristiques de l'arsenic n'apparaissent que si l'on détruit complètement ce composé et que toutes les propriétés vénéneuses, caustiques et nécrosantes des préparations habituelles d'arsenic ont entièrement disparu. »

Les expériences de Bunsen, de Rabuteau, sur les animaux, les observations de M. Danlos et de Rille chez l'homme, plaident en faveur de l'innocuité presque complète de l'acide cacodylique, aux doses thérapeutiques tout au moins.

En effet Bunsen avait constaté qu'à la dose de 0,42 dans l'estomac, 0,32 dans la veine jugulaire, et 0,25 dans les voies aériennes, l'acide cacodylique ne déterminait aucun signe d'empoisonnement.

D'après Rabuteau, des cobayes pesant 500 gr., peuvent supporter 0 gr. 20 à 0 gr. 30 d'acide cacodylique en injection hypodermique ; deux grammes en injection tuèrent une chienne ; l'acide cacodylique aurait une certaine toxicité mais bien inférieure à celle des autres composés arsenicaux.

De même, M. Danlos, avant d'administrer l'acide cacodylique à ses malades, a fait un certain nombre d'expériences chez les animaux et il a vu que les lapins peuvent supporter de 0 gr. 30 à 0 gr. 40 de ce produit en injection. Chez l'homme, dans certaines affections cutanées, M. Danlos a pu donner impunément pendant plusieurs semaines 80 centigrammes par jour et 30 centigrammes pendant près de deux ans. Par la voie hypodermique, il n'a pas dépassé 0 gr. 40 par jour, et cette dose continuée pendant plus de deux mois n'a produit aucun phénomène d'intoxication. Enfin, le professeur Rille de Vienne, qui après M. Danlos a appliqué avec succès ce médicament dans le traitement du psoriasis et du lichen, l'a employé, dit-il, aux doses énormes de 1 gr. 6 durant plusieurs jours, en injections hypodermiques.

MM. Langlois et Rachid, au cours d'expériences sur les modifications apportées dans la capacité respiratoire du sang, sous l'influence des injections de cacodylate de soude, ont constaté le fait curieux suivant : deux lapins qui reçurent le cacodylate sous la peau à la dose quotidienne de 75 milligrammes par kilogramme ont rapidement dépéri et sont morts cachectiques, le 25 et le 35^{es} jours. La même dose, injectée dans la veine de l'oreille à quatre lapins n'a provoqué aucun trouble morbide. La dose de 100 milligrammes a été également bien supportée par un animal, et c'est là pourtant une dose énorme.

Nous tenons de M. le Professeur Gautier les faits suivants qui témoignent du peu de toxicité de l'acide

cacodylique : Un médecin, par erreur, injecte d'emblée, par la voie hypodermique, 0 gr. 40 de cacodylate de soude à une chloro-brichtique, 0 gr. 50 à un épileptique, 0 gr. 80 à un alcoolique. Chez aucun de ces 3 sujets on ne constata d'albumine dans les urines ; ces doses considérables parurent seulement produire une certaine excitation générale, qui n'eut en particulier aucun retentissement funeste sur la fréquence des crises du malade atteint d'épilepsie.

A quoi doit-on attribuer cette innocuité d'action du cacodylate ? M. Gautier en donne la raison suivante : « Un médicament où l'arsenic est ainsi chimiquement et physiologiquement latent, inoffensif quand on l'injecte sous la peau et dans le péritoine, et toujours toléré aux doses thérapeutiques, ne saurait être classé à côté des autres préparations arsenicales pour lesquelles on arrive toujours assez rapidement à l'intolérance. L'arsenic est assurément présent dans les deux cas, mais sous deux formes fort spéciales vis-à-vis desquelles l'organisme réagit tout différemment.

Que l'on fournisse l'azote (autre élément de la famille de l'arsenic) à un animal, sous la forme de sels ammoniacaux ou d'amines, de nitre ou enfin de substances albuminoïdes, dans le premier cas on accroîtra l'activité circulatoire et la dénutrition, ou bien, si la dose est forte, on provoquera des phénomènes toxiques ; dans le second on excitera les sécrétions rénales ; dans le troisième, on fournira à l'économie un aliment assimilable précieux. C'est cependant de l'azote qui a été absorbé dans les trois cas. Il en est de même de

presque tous les autres éléments médicamenteux ; leurs effets physiologiques et thérapeutiques dépendent principalement de la forme sous laquelle ils sont présentés à l'économie. L'iode dans l'iodothyrique agit tout autrement que dans l'iodure de potassium. Le phosphore blanc est un corps redoutable à l'état libre ; le phosphore rouge est inerte ; les hypophosphites sont, suivant les doses, des excitants de l'hématose ou des dépresseurs du système nerveux ; les phosphates sont de vrais aliments. Dirait-on que ces divers principes sont tous des agents de la médication phosphorée, parce qu'ils contiennent tous du phosphore ? Certainement non. »

Accoutumance. — Actuellement la question d'accoutumance de l'organisme à l'arsenic est encore très discutée. Avec l'acide cacodylique doué d'une innocuité presque complète, ce n'est plus le coefficient de toxicité, mais bien celui de saturation qui doit surtout préoccuper l'expérimentateur. Par l'accoutumance, on pourrait arriver à reculer les bornes de la toxicité absolue de l'arsenic. Par l'accoutumance, on pourrait de même éloigner le degré précis où l'on déterminerait la saturation de l'organisme par l'acide cacodylique.

Il semble bien que l'acide cacodylique puisse être employé durant plusieurs années sans que l'accoutumance s'établisse, puisque à chaque reprise du traitement se manifestent les mêmes effets thérapeutiques. Les observations de M. le professeur Gautier établissent en effet que si l'appétit a disparu, toujours il

revient dès la troisième ou la quatrième injection de 0 gr. 030 à 0 gr. 060 de cacodylate, et avec lui la température s'abaisse si elle s'était relevée, tandis qu'augmentent en même temps le poids et les forces du sujet.

Intolérance. — Les expériences de MM. Imbert et Badel ont établi que l'acide cacodylique, même après l'administration de faibles doses s'élimine lentement et reste longtemps présent dans l'économie. Etant donnée, d'autre part, la faible toxicité de l'acide cacodylique, il semble *a priori* que son intolérance répondra à un certain degré de saturation du milieu intérieur plutôt qu'à une intoxication réelle.

Et ce sont en effet « de petits accidents » d'arsenicisme que l'on observe si l'on dépasse une certaine dose, variable selon les sujets : bouffées de chaleur surtout à la face, céphalalgie, légère oppression, sentiment de malaise, et si l'on persiste, élévation de la température. Il suffit de suspendre la médication pour voir disparaître ces petits accidents de saturation.

Mais si plutôt que de réaliser la médication cacodylique sous sa forme idéale, c'est-à-dire par la voie hypodermique, on a recours à la voie gastro-intestinale, l'intolérance se manifestera par des symptômes d'intoxication dus, ainsi que nous allons le voir, non pas à l'acide cacodylique, mais à sa réduction partielle pendant le parcours du tube digestif, en oxyde de cacodyle vénéneux.

Appareil digestif. — En injections hypodermiques à dose thérapeutiques, l'acide cacodylique excite l'appétit ; c'est là un de ses effets le plus constants et qui

ne s'accompagne jamais ou presque jamais de troubles gastro-intestinaux. De même il est absolument exceptionnel que par la voie hypodermique l'acide cacodytique donne à l'haleine et aux sueurs l'odeur alliagée. (M. Burlureau a observé une seule fois chez un neurasthénique un goût alliacé persistant pendant des heures entières dans la bouche après chaque injection hypodermique de 1 à 2 centigrammes).

Tout au contraire, si ce médicament est pris aux mêmes doses par la bouche ou administré en injections rectales, des symptômes d'intolérance peuvent apparaître dès le début dans le premier cas, plus lentement dans le second. Ce sont des douleurs épigastriques, de la pesanteur, de l'anorexie, de la fatigue générale, quelquefois des désordres intestinaux, de la diarrhée avec perte de poids du sujet, et puis surtout une intolérable odeur d'ail que perçoit le malade en même temps qu'il la répand ; la persistance de cette odeur alliagée perçue à l'arrière-bouche provoque le dégoût, la perte de l'appétit et finalement l'oblige à suspendre l'administration de ce médicament. Si l'on donne le cacodylate par le rectum, on peut provoquer dans un délai plus lointain, il est vrai, des sécrétions glaireuses, de la rectite et toujours cette fétidité de l'haleine si désagréable.

Que l'on donne donc le cacodylate par la bouche ou par le rectum, l'on s'expose le plus souvent à de véritables accidents d'intoxication, bien différents des petits accidents ou signes de saturation déjà décrits. Ces désordres sont aussi fréquents lorsque le médicament

est administré par la voie gastro-intestinale qu'ils sont exceptionnels par la voie hypodermique. Ils doivent donc trouver leur origine dans les réactions qui s'accomplissent dans le tube digestif et à ces symptômes toxiques doit correspondre la production d'un composé toxique. C'est ce que M. le professeur Gautier a bien mis en lumière :

« On sait que l'acide cacodylique répond à la formule. $\text{As}(\text{CH}_3)_2\text{O}^2\text{H}$. Lorsque, *in vitro*, on le soumet à l'action des agents réducteurs, il se transforme en oxyde de cacodyle.

$[\text{As}(\text{CH}_3)_2]^2\text{O}$, corps d'odeur fortement alliacée et très vénéneux, contrairement à l'acide cacodylique qui est inoffensif. En rencontrant dans le tube digestif des agents réducteurs, microbiens ou autres, une petite partie de l'acide cacodylique ingéré par la bouche, se transforme comme en témoigne l'odeur d'ail émise par le sujet, en oxyde de cacodyle, composé toxique et volatil, qui après avoir fatigué l'estomac et l'intestin, s'élimine par le poulmon, la peau, les muqueuses et les reins, non sans exposer ceux-ci à des désordres locaux, variables avec les individus, plus ou moins tenaces et sérieux, si cette élimination se prolonge ».

Ainsi le cacodylate de soude, se réduit partiellement pendant le parcours du tube digestif en oxyde de cacodyle, corps toxique et de plus doué d'une odeur alliacée très forte.

Foie. — Le cacodylate de sodium, par la méthode hypodermique, ne provoque pas de congestion du foie, même à la suite d'un traitement prolongé. En effet d'u-

ne part nous connaissons la très faible toxicité de l'acide cacodylique, de l'autre, par la voie sous-cutanée, le médicament est soustrait à l'action du foie.

Sang. — M. Renaut a rapporté l'observation d'un cas de leucocythémie splénique, qui établit l'augmentation rapide du nombre des hématies, sous l'action de la médication arsenicale, puis cacodylique. M. Renaut a vu que dix-huit jours après l'administration répétée d'injections rectales de liqueur de Fowler, le nombre des globules rouges s'était accru dans des proportions considérables. Sous l'influence du cacodylate de soude, administré ensuite à ce même malade, le chiffre élevé des hématies s'est maintenu, et, de plus, leur résistance a augmenté.

MM. F. Widal et G. Merklen au cours de travaux récents, ont cherché, d'une façon méthodique et précise, les lois qui régissent cette poussée globulaire survenant sous l'influence des injections sous-cutanées de cacodylate de soude. L'examen du sang des malades atteints d'affections diverses, mais surtout de tuberculeux et de leucocythémiques, leur a montré qu'aux doses quotidiennes de 5 à 10 centigrammes, le cacodylate de soude ne déterminait pas en général une augmentation du nombre des globules blancs.

Dans quelques cas seulement a eu lieu une légère, multiplication du nombre des leucocytes, avec polynucléose. Il n'en est pas de même des globules rouges dont le nombre augmente dans des proportions considérables sous l'influence du cacodylate.

Ce fait mérite l'attention, car là est peut-être le se-

cret de l'action stimulante et énergique du médicament. Les globules rouges sont en effet par excellence les agents de l'oxygénation et activent les échanges au sein des tissus où ils circulent en abondance.

L'augmentation du nombre des hématies varie suivant les sujets.

Le cacodylate de soude ne détermine pas l'hyperglobulie au sens exact du mot. Son action tend à relever le chiffre des hématies diminué dans certains états anémiques ; cette action paraît souvent d'autant plus puissante que le nombre des globules rouges était primitivement plus abaissé ; elle est nulle lorsque le médicament est injecté à des sujets dont la richesse globulaire était normale.

Chez la plupart des sujets anémiés, le cacodylate de soude élève le nombre des globules rouges à un certain taux, qui n'est pas celui de la normale et qui ne peut pas être dépassé malgré l'emploi prolongé du médicament. L'augmentation du nombre des hématies persiste un certain temps après que l'on a cessé l'usage de la médication cacodylique. Chez certains sujets, au bout de quelques jours, le chiffre des globules rouges revient progressivement au taux primitif. Chez quelques malades l'augmentation du nombre des globules rouges se fait souvent avec une rapidité vraiment surprenante ; le chiffre des hématies est déjà considérablement augmenté une demi-heure seulement après la première injection.

Le dosage de l'hémoglobine, pratiqué dans quelques cas, a montré que le taux de cette substance s'élève

parfois dans le sang des sujets soumis à la médication cacodylique, mais pas d'une façon proportionnelle au nombre des globules rouges.

Des injections de cacodylate de soude, faites à des lapins, ont donné à MM. F. Widal et E. Merklen des résultats sensiblement comparables à ceux obtenus chez l'homme.

Circulation. — Le cacodylate de soude, aux doses moyennes, comme l'arsenic métalloïdique, diminue le plus souvent le nombre des battements du cœur. Chez la femme ce médicament paraît surexciter la fonction menstruelle et, dans maints cas, réduit la période inter-cataméniale à trois semaines environ.

Température. — Le cacodylate de soude, aux doses thérapeutiques, abaisse la température d'une façon notable ; cet abaissement est progressif et durable dans la tuberculose fébrile ; toutefois il n'est pas constant, pouvant manquer dans certains cas à évolution rapide. A doses trop élevées ou trop longtemps continuées, on peut observer un état fébrile affectant les allures d'une fièvre continue, et c'est là, comme nous l'avons vu, un des signes de saturation.

Reins. — Aux doses thérapeutiques et par la voie sous-cutanée, l'acide cacodylique ne provoque pas d'albuminurie. Par contre, par la voie gastro-intestinale, une partie du médicament, passant à l'état d'oxyde de cacodyle, vénéneux, peut fatiguer les reins, diminuer leur perméabilité, les congestionner au point de provoquer une albuminurie passagère. Les urines peuvent présenter l'odeur alliacée de l'oxyde de cacodyle. (Ob-

servations de M. le Professeur Gautier et de M. le Professeur Teissier de Lyon).

Peau.—En injections hypodermiques, le cacodylate de soude ne produit d'éruptions que d'une façon très exceptionnelle.

Administré par la bouche, il peut donner lieu à des poussées de dermatite exfoliatrice, à l'odeur alliagée des sueurs. Dans aucun cas on n'a observé de pigmentation. Chez les sujets jeunes, soumis au traitement cacodylique par la méthode hypodermique, depuis plusieurs années, on constate un allongement très notable et un épaissement remarquable de la chevelure et de tout le système pileux, faits sur lesquels M. le Professeur Gautier a attiré l'attention. Il convient de rappeler ici que M. Gautier, au cours de ses belles recherches sur la présence normale de l'arsenic chez les animaux, a découvert que c'est par la peau, les poils, les cheveux, les ongles et autres produits épidermiques que s'élimine en grande partie l'arsenic normal.

ACTION DU CACODYLATE DE SOUDE SUR LA NUTRITION

MM. Albert Robin et Maurice Binet ont fait des recherches à l'hôpital de la Pitié sur l'action du cacodylate de soude sur les actes de nutrition.

Le cacodylate a été employé en injections hypodermiques, en solution, suivant la formule de M. A. Gautier. Pendant dix jours, on a employé quotidiennement 2 à 5 centigr. du médicament, puis après un repos de 10 jours la dose a été portée à 5 et jusqu'à 10 centigr. ; un nouveau repos et un nouveau traitement, analogue au dernier, ont clôturé l'expérimentation.

Quatre malades ont été soumis au cacodylate :

OBS. 1. — G. Arthur, jeune homme de 18 ans, forgeron, (salle Serres, n° 6), est entré le 14 Novembre 1899. Il est atteint, depuis le mois de juin, de tuberculose pulmonaire double, arrivée à la fin de la deuxième période, avec conservation presque intégrale de l'état général, fièvre vespérale fréquente, peu de sueurs nocturnes, digestion et appétit excellents. — A la fin de la cure qui a débuté le 18 Novembre, nous ne trouvons pas de changement dans les phénomènes stéthoscopiques, l'appétit et les bonnes digestions se sont maintenues.

La fièvre s'est aggravée prenant un caractère nettement

et constamment rémittent, les sueurs nocturnes sont plus abondantes. Aussi, et bien que le malade se sente mieux et ait augmenté de poids (de 55 kil. 500 à 58 kil. 100), il est difficile de conclure à son amélioration.

OBS. 2. — J... Guillaume, homme de 30 ans, entrée le 19 septembre 1899, au n° 35 de la salle Serres, sans antécédents héréditaires, a une tuberculose pulmonaire double, arrivée à la fin du 1^{er} degré, avec emphysème généralisé. Son appétit est bon, son état général, malgré de l'amaigrissement et de la perte des forces, est assez satisfaisant. Il crache peu, sue peu la nuit, n'a pas de fièvre. Le cacodylate développe son appétit, diminue sa toux et son expectoration, augmente ses forces; le poids passe de 55 k. à 58 k. 100, mais les lésions sont restées stationnaires.

OBS. 3. — N... Anatole, 42 ans, (salle Serres n° 9) est entré le 14 novembre 1899 et mis au cacodylate le 21. Déjà traité deux mois avant à l'hôpital par le tannin à petites doses, il avait gagné 4 kilogrammes qu'il a reperdus depuis sa sortie. Il n'a pas d'appétit, le foie et la rate sont gros, il tousse et crache beaucoup, a des sueurs nocturnes, de la fièvre et présente des traces d'albumine dans l'urine. Il est atteint de phtisie pulmonaire au deuxième degré, surtout développée à gauche.

Pendant le traitement l'appétit ne s'est pas accru, il a une diarrhée continuelle, la fièvre s'est accentuée, les lésions se sont aggravées et étendues, une cavité se manifeste au sommet droit, la toux s'est accrue. Le malade ne se sent pas mieux, il a perdu 4 kilogs de poids.

OBS. 4. — G... Marie (Salle Valleix, n° 12), est une femme de 32 ans, dans une profonde cachexie. Bien que ne datant, d'après la malade, que du mois de février, son affection tuberculeuse a envahi les deux poumons, où l'on trouve le 12 novembre 1899 des signes d'infiltration généralisée et de cavités aux sommets.

Toux fréquente et expectoration abondante. Elle succombe le 4 janvier 1900 à une pleurésie avec grand épanchement.

Ainsi des quatre sujets soumis au cacodylate, un seul a été manifestement amélioré, au point de vue de l'état général, bien que ses lésions soient restées stationnaires, un autre a pris du poids, mais sans que les autres symptômes aient rétrogradé ; chez les deux autres l'affection a progressé, le médicament n'ayant pu en enrayer la marche.

Il convient ici de faire remarquer que de ces deux malades, l'un était arrivé à la période des cavernes comme le montraient avec évidence les signes stéthoscopiques, et l'autre, cachectique, a vu son état se compliquer d'une pleurésie avec grand épanchement. Vis-à-vis de lésions si envahissantes et dans un délai si court, il était à présumer que la médication devait échouer.

Action sur le chimisme respiratoire.

Chez G... (obs. 1) ; Il n'y a point de changement notable dans les échanges gazeux.

Chez J... Guillaume (obs. 2) ; il y a une amélioration marquée du chimisme respiratoire, (nous en donnons plus loin les analyses de début et de fin).

Pour les deux autres la nutrition gazeuse s'est accrue. Ces modifications correspondent aux changements qui se sont produits dans l'état des malades.

Analyse du chimisme respiratoire de J. Guillaume.

	Avant le trait. 16 et 17 nov. 1899	Apr. le trait. 5 janv. 1900
Taille	1 m. 66.	»
Poids	55 k.	58 k. 100.
Pouls par minute.	84	78
Respiration par minute	32	28
Capacité respiratoire totale.	2218 cc.	2239 cc.
Capacité respir. par centim. de taille	13 cc. 36	13 cc. 48
CO ² 0/0 d'air expiré.	3.95	4.2
O ² 0/0 d'air expiré.	4.85	5.2
Ventilation par minute.	13906 cc.	9470 cc.
CO ² exhalé.	549 cc. 287	397 cc. 74
O ² total consommé.	674 cc. 441	492 cc. 44
O ² absorbé par les tissus.	125 cc. 154	94 cc. 70
Ventilation par kilogr. minute.	252 cc. 845	162 cc. 994
CO ² exhalé.	9 cc. 987	6 cc. 846
O ² total consommé.	12 cc. 263	8 cc. 476
O ² absorbé par les tissus.	2 cc. 276	1 cc. 630
Quotient respiratoire	0.814	0.807

Nous relevons, sous l'action du cacodylate, les changements suivants ;

1° Diminution de fréquence du pouls et de la respiration.

2° Léger accroissement des proportions centésimales.

3° Ralentissement de la quantité d'air expiré (ventilation).

4° Très notable abaissement des échanges gazeux : acide carbonique et oxygène.

La capacité respiratoire n'a pas varié, ce qui correspond au maintien de l'état des lésions.

Action sur le chimisme urinaire.

Nous donnons comme type les analyses d'urine faites au début et à la fin du traitement chez J. Guillaume dont nous venons d'étudier le chimisme respiratoire.

Analyses d'urine.

	18 nov. 1899	4 janvier 1900
Volume de l'urine en 24 heures.	1170 cc.	1000 cc.
Réaction	acide	acide
Densité	1022	1027
	Par jour et par kilog.	Par jour et par kilog.
Résidu organique	0,644	0,621
Résidu inorganique.	0,359	0,377
Résidu total	1,003	0,998

Urée.	0,411	0,470
Acide urique.	0,008	0,002
Azote total.	0,234	0,245
Azote total de l'urée	0,192	0,219
Azote total incomplètement oxydé	0,042	0,026
Matières azotées incomplètement oxydées	0,119	0,075
Matières ternaires	0,106	0,074
Acide phosphorique total	0,028	0,023
Acide phosphorique des alcalis.	0,018	0,018
Acide phosphorique des terres.	0,011	0,005
Chlore	0,150	0,140
Chlore en Nacl.	0,247	0,230
Coefficients		
De déminéralisation.	36 p. 100	37 p. 100
D'oxydation de l'azote	82 »	89 »
De l'acide phosphorique à l'azote.	12 »	9 »
Du chlore à l'azote	64 »	57 »
Du résidu inorganique à l'azote	153 »	155 »
Des matières ternaires aux ma- tières organiques	16 »	12 »
De l'acide phosphorique terreux au total	37 »	22 »
Du chlore au résidu organique.	42 »	37 »
De l'acide phosphorique au ré- sidu inorganique	8 »	6 »
Rapport de l'acide urique à l'urée	1 : 54	1 : 310

Notons les faits principaux : A la fin du traitement :

1° Le résidu organique a légèrement fléchi, tandis que le résidu inorganique augmentait dans une proportion analogue donnant un résidu total à peu près semblable

2° La quantité d'urée a progressé, tandis que celle de l'acide urique et des matières incomplètement oxydées fléchissait.

3° Les matières ternaires ont diminué dans des proportions sérieuses.

4° L'acide phosphorique et le chlore ont un peu fléchi.

Ce qui domine surtout c'est l'oxydation plus parfaite des matières azotées, accusée du reste par l'élévation du coefficient qui y correspond, coïncidant avec la moindre élimination du chlore, du phosphore et des matières ternaires.

Conclusions. — Sous l'action du traitement par le cacodylate de soude, en même temps que l'amélioration de l'état général constatée cliniquement chez J. Guillaume, les échanges gazeux ont diminué sans atteindre cependant les chiffres physiologiques, l'oxydation des matières azotées s'est perfectionnée, tandis que les matières ternaires, le chlore et le phosphore diminuaient.

Dans leurs recherches sur l'action de l'acide cacodylique sur la nutrition et par leurs analyses des produits de l'élimination urinaire, MM. les D^{rs} Dalché et Collet arrivent aux mêmes conclusions. Le fait dominant est une augmentation considérable de l'élimination de l'urée, coïncidant avec un accroissement de poids qui fait rejeter toute idée de désassimilation exagérée.

Proportionnellement à l'urée, les autres produits azotés, résultats d'oxydations moins complètes, ont subi une notable diminution ; l'azote total est accru, le rapport azoturique augmenté. Il faut donc conclure que le cacodylate de soude, qui double l'excrétion quotidienne de l'urée, n'est pas un médicament d'épargne, qu'il n'agit pas en diminuant le taux des échanges, mais bien en augmentant l'assimilation, en produisant une oxydation plus parfaite des matières azotées, en un mot, en stimulant la nutrition. « En portant son action excitante sur le noyau des cellules, dit M. le Professeur Gautier, l'arsenic tend à activer leur vitalité, leur reproduction, leur rajeunissement ; M. Renaut a établi sans conteste la rapidité extraordinaire de la reproduction des hématies sous l'action de la médication arsenicale et cacodylique. Ce rajeunissement, cette reproduction active des tissus que provoque ainsi l'arsenic, surtout sous la forme cacodylique, suffit à expliquer son rôle bienfaisant ; c'est un excitant de la nutrition, de l'assimilation, de la régénération des tissus et de leurs principes albuminoïdes fondamentaux ».

EFFETS THÉRAPEUTIQUES

L'acide cacodylique stimule l'assimilation, en même temps qu'il modère les déperditions si actives chez le tuberculeux. Sous l'influence du traitement cacodylique, l'appétit s'accroît, le taux des recettes s'élève et prime celui des dépenses. Le bénéfice se traduit par l'augmentation progressive de poids du malade, le relèvement des forces et de l'état général.

1° Augmentation de l'appétit. — Le réveil de l'appétit s'observe dès les premières injections ; d'abord indécis, il s'affirme graduellement et dans la généralité des cas devient évident après une première série de 8 injections aux doses ordinaires. Si l'on continue le traitement l'appétit augmente progressivement, dans de certaines limites tout au moins, et dans les cas les plus favorables, tourmente presque le malade. Selon l'expression de M. le professeur Grancher, il arrive alors que « l'appareil digestif profite rapidement du surcroît de travail qu'on lui demande », et son fonctionnement tend à se parfaire ; le malade mange davantage et digère mieux.

2° Augmentation du poids du corps. — En même temps, on observe une augmentation rapide et consi-

dérable du poids du malade, d'autant plus marquée, semble-t-il, que l'amaigrissement a été plus considérable. Aux doses thérapeutiques de 0 gr. 05 à 0 gr. 10 de cacodylate de soude par la voie hypodermique, répondent approximativement des augmentations moyennes de poids de 2 à 4 kilogrammes par mois, au début tout au moins.

Au cours de traitements prolongés, les malades peuvent gagner 10, 15, 16 kilogs, et plus.

Cet engraissement paraît dû surtout à l'ingestion d'une plus grande quantité d'aliments.

3° *Stimulation générale.* — En même temps que le malade prend de l'embonpoint, son état général s'améliore, les forces renaissent et avec elles l'entrain et la gaieté ; le teint se colore, les yeux brillent d'un éclat plus-vif ; chez les femmes, la fonction menstruelle se rétablit plus régulière, et dans certains cas, on note une avance sensible dans la date d'apparition des règles au lieu des retards si fréquents au cours de la tuberculose pulmonaire.

Enfin, il est un signe plus important et surtout plus certain d'amélioration, c'est l'*abaissement de la température* que l'on constate, dans de certaines conditions, chez les tuberculeux soumis au traitement cacodylique. La fièvre ne tombe que lentement, mais progressivement, et le plus souvent de quelques dixièmes de degré par mois, et la lenteur même de la déservescence est, semble-t-il, un signe éminemment favorable de l'action thérapeutique du cacodylate de soude. Cet agent n'agit pas à proprement parler comme antither-

mique. Il n'en a pas les réactions parfois dangereuses. Il semble n'abaisser la température que parce qu'il relève l'état général.

Le pouls diminue de fréquence, la tension artérielle est plus élevée, le pouls est plus fort.

Les sueurs nocturnes, moins abondantes, tendent à disparaître complètement à mesure que tombe la fièvre. Par suite le malade dort mieux et s'éveille plus dispos. L'anémie à son tour cède devant la reproduction rapide des hématies sous l'action de la médication cacodylique.

L'état général est surtout amélioré, *l'état local* l'est moins.

Cependant, on peut voir au cours du traitement cacodylique et surtout dans les cas de tuberculose peu avancée, se produire d'heureuses modifications des lésions pulmonaires.

La respiration est rendue plus facile et diminue de fréquence, l'expectoration se modifie et devient de moins en moins abondante ; elle peut disparaître entièrement dans les cas favorables ; de même la toux cesse peu à peu.

Les signes stéthoscopiques se modifient d'une façon inconstante, parfois à peine appréciable et toujours lentement. Il est des cas non douteux où l'on constate la diminution des signes humides en même temps que se tarit l'expectoration.

De même, on peut observer la disparition progressive des craquements secs ; ils sont d'abord moins nombreux, on ne les entend plus qu'en faisant tousser le

malade, ils peuvent même ne plus être perçus par l'oreille. Dans le cas de lésions en voie de ramollissement, aux signes pathognomoniques, peut se substituer du souffle scléreux, indice du processus de cicatrisation.

Aux périodes de début, on constate assez fréquemment que, sous l'influence du traitement cacodylique, la respiration devient moins rude.

Il ne semble pas que le plus ou moins d'avancement des lésions puisse faire préjuger d'une façon certaine l'action qu'aura la médication cacodylique. Comme l'a dit M. Letulle, « les résultats ne sont pas toujours constants, bon nombre de phtisiques avancés, fébricitants et cachectiques n'éprouvent aucun soulagement, mais quelques-uns des plus malades en ressentent parfois d'heureux effets ».

Pour M. le Professeur Renaut, c'est surtout à la période prétuberculeuse que l'acide cacodylique se montre tout puissant, il constitue alors le véritable médicament de choix. Il est non moins indiqué dans ces cas de phtisie à début chloro-anémique, assez fréquents chez les jeunes femmes.

Chez les tuberculeux avancés atteints de lésions ulcéreuses ou de pneumonie caséeuse, la médication cacodylique, dit M. Widal, n'a pas eu grande action. Par contre chez les tuberculeux au début, ne présentant que des lésions encore localisées, le cacodylate de soude a relevé rapidement l'appétit et les forces et s'est montré excellent adjuvant des divers traitements

médicamenteux ou hygiéniques tentés contre la tuberculose.

M. Hirtz a obtenu d'excellents effets chez tous les tuberculeux à la première période. L'appétit augmentait, le poids des malades allait en progressant et les échanges nutritifs se faisaient plus énergiquement, ainsi que le prouvait l'examen des urines.

«Au total, dit M. Rendu, les injections sous-cutanées de cacodylate de soude, non seulement n'ont pas fait de mal aux malades, mais paraissent leur avoir donné un regain, au moins passager, d'appétit et de vigueur ».

M. Barth a obtenu des résultats très satisfaisants, surtout chez les tuberculeux peu avancés : « l'appétit s'est relevé ainsi que les forces, le poids a augmenté, l'anémie a disparu, *les signes d'auscultation se sont modifiés dans un sens favorable* : bref, tous ces sujets semblent avoir fait un pas très sérieux vers la guérison ».

En résumé, aux périodes de début de la tuberculose pulmonaire, l'acide cacodylique fait preuve d'une efficacité remarquable. D'autre part, les observations de MM. A. Gautier et Letulle montrent que dans la tuberculose au deuxième degré, même fébrile, on peut attendre de ce traitement des résultats favorables, mais l'amélioration est lente, et selon l'expression de M. Gautier, ce n'est pas parce que l'acide cacodylique ne guérit pas la tuberculose en 5 ou 6 mois qu'on doit conclure qu'il ne la guérit qu'au début.

Le mode d'action de cet agent thérapeutique nous

donne la raison de la lenteur même des modifications qu'il produit.

En effet, la médication cacodylique ne vise pas le bacille, et au cours de traitements prolongés, on note souvent la persistance des bacilles dans les crachats.

Il est du reste admis qu'un médicament dont l'action n'aurait en vue que le bacille, serait impuissant à arrêter la tuberculose, car si on n'a pas en même temps modifié profondément l'organisme, celui-ci, restant quand même affaibli, succomberait comme avant aux attaques incessantes de l'agent pathogène venu du dehors. Et puis, une fois les bacilles morts, leurs cadavres et leurs toxines suffiraient à assurer l'évolution de la maladie.

« On ne voit pas, dit M. Bouillet, comment un remède pénétrerait jusqu'aux microbes, puisque ceux-ci se trouvent enfermés dans les tubercules et que l'une des premières conséquences anatomiques de ces productions est l'obstruction des capillaires. Plus tard à une période avancée de la maladie, les désordres constatés chez les tuberculeux, ne proviennent pas simplement d'un bacille, mais bien de toute une nombreuse association microbienne contre laquelle certainement un spécifique unique ne peut avoir une action destructive suffisante ce qu'il importe donc avant tout d'améliorer, de modifier, de transformer, c'est l'organisme. La destruction des bacilles passe dès lors au second plan. »

D'autre part, M. le Professeur Renaut fait remarquer que la bacillose, prédisposant toujours par une pre-

mière atteinte à la récidence, on ne lui trouvera pas de vaccin pastorien, au sens propre du mot.

« Le processus de guérison, dit M. le professeur Grancher, ne peut s'accomplir que si l'organisme tient en réserve des forces supplémentaires, toute cicatrice étant un travail de formation qui suppose une activité cellulaire exagérée et l'emploi de matériaux empruntés au sang ou à la lymphe. Et comment un organisme déjà miné pourra-t-il se défendre et fournir les matériaux d'une coque cicatricielle, quand déjà chacun des éléments histologiques est réduit à un minimum de vitalité incapable de le maintenir en l'état physiologique. Il faut donc, quelle que soit la thérapeutique mise en action, que la nutrition normale des cellules soit réalisée et même dépassée, puisque les cellules ont à pourvoir à une végétation conjonctive réparatrice ».

Or nous avons vu qu'en portant son action toxique ou du moins irritante à haute dose, mais simplement *excitante* à doses thérapeutiques, sur le noyau des cellules, l'arsenic tend à activer leur vitalité, leur reproduction, leur rajeunissement.

Ainsi que le dit M. le Professeur Gautier, « ce rajeunissement, cette reproduction active des tissus que provoque ainsi l'arsenic, surtout sous la forme cacodylique, suffit à expliquer son rôle bienfaisant, c'est un excitant de la nutrition, de l'assimilation, de la régénération des tissus et de leurs principes albuminoïdes fondamentaux ».

Il semble donc bien que sous l'action de l'acide cacodylique, la nutrition normale des cellules « soit réali-

sée et même dépassée ». On constate une excitation générale des fonctions. Nous en voulons pour témoins, en même temps que l'augmentation du chiffre de l'urée dans les urines et la rapidité extraordinaire de la reproduction des hématies, ce développement de l'appétit qui pousse le malade en quelque sorte à une *suralimentation spontanée*, dont les heureux résultats sont accusés par l'élévation progressive du poids du corps. Et tout individu qui se nourrit assez pour créer des réserves et augmenter de poids, est susceptible de faire prendre le pas au processus fibro-formatif curateur et de guérir ainsi par sclérose, emphysème.

Le tuberculeux traité par l'acide cacodylique se suralimente pour répondre à cette stimulation de toutes les fonctions d'assimilation que produit le médicament ; on n'observe pas alors ces périodes d'intolérance, de dégoût, de troubles digestifs qui viennent parfois interrompre les tentatives de suralimentation systématique.

En même temps, le poids du corps augmente dans des proportions qu'on atteint rarement avec les seuls moyens hygiéniques. « Au premier abord, dit M. Letulle, on hésiterait à mettre de pareils résultats sur le compte de doses aussi minimes de cacodylate. L'argument décisif, à mon avis, est que, parmi nos malades hospitalisés, tous indigents et épuisés, il est exceptionnel de voir les tuberculoses ouvertes s'améliorer aussi vite et d'une façon durable, même quand on leur accorde les bénéfices du traitement hygiéno-diététique, d'ailleurs si remarquable, même à l'hôpital, chez les tuberculeux pulmonaires au début ».

La fièvre se calme, les sueurs nocturnes disparaissent et il convient de rappeler que fièvre et sueurs, indices de l'infection qui s'opère, représentent la réaction du système nerveux influencé par les toxines bacillaires. Il semble donc que l'organisme, soumis à la médication cacodylique ne soit pas désarmé vis-à-vis des toxines qui prennent naissance au niveau des foyers tuberculeux.

Et non seulement les tuberculeux soumis depuis un temps assez long au traitement cacodylique manifestent une résistance plus grande aux causes d'affaiblissement consomptif provenant de la tuberculose, mais encore se défendent mieux contre les maladies intercurrentes.

C'est ce que démontrent pour la grippe les observations de M. le Professeur Gautier et de M. le Dr Roustan de Cannes. Et cependant, on sait que la grippe donne souvent à la phtisie pulmonaire un coup de fouet tel, que même des formes de tuberculose à évolution lente prennent subitement une allure galopante. Dans ces observations, que nous rapportons, les signes physiques anciens sont restés à peu de chose près les mêmes qu'avant la grippe; les lésions bacillaires ne se sont donc pas aggravées, d'autre part l'état général à très peu perdu, le poids a peu diminué. C'est qu'en effet, la médication cacodylique augmente la résistance du tuberculeux en relevant son état général, d'autre part, elle produit une excitation puissante de la nutrition qui paraît bien répondre à la désassimilation intense due à la grippe.

Nous devons noter également les heureux résultats obtenus par la médication cacodylique, dans les anémies graves, l'état palustre invétéré, le diabète, la maladie de Basedow, où l'acide cacodylique paraît également agir par stimulation des centres excitateurs de la nutrition.

En résumé, l'acide cacodylique, à doses modérées, ne présente aucun des inconvénients de la méthode arsenicale ordinaire. Il fait preuve, en particulier dans la tuberculose pulmonaire chronique, d'une puissance souvent remarquable et la médication cacodylique se montre alors l'heureux complément du traitement hygiéno-diététique.

MODE D'ADMINISTRATION

En règle générale, ainsi que l'a préconisé M. le professeur Gautier, l'acide cacodylique doit être prescrit à l'état de cacodylates neutres de soude ou de chaux, employés purs et en injections hypodermiques, à des doses pouvant varier de 0 gr. 05 à 0 gr. 15 d'acide cacodylique par jour. Ces injections, faites proprement, mais sans précautions spéciales, sont constamment bien supportées, elles ne produisent ni douleur vive, ni réaction locale appréciable. Cette forme d'absorption de l'acide cacodylique est la seule qui laisse à cet agent sa pleine efficacité et qui fasse disparaître tous les inconvénients de la méthode arsenicale ordinaire. En effet, par la voie des injections hypodermiques, on ne constate jamais ou presque jamais, ni albuminurie, ni odeur alliagée de l'haleine et des sueurs, ni troubles digestifs, ni diarrhée.

Par contre, si l'on administre ce médicament aux mêmes doses par la bouche ou en injections rectales, des symptômes d'intolérance ne tardent pas à se manifester et plus rapidement dans le premier que dans le second cas.

On note d'abord de la fatigue générale, de l'ano-

rexie, puis des troubles gastro-intestinaux, des douleurs épigastriques avec sensation de pesanteur et de crampes, quelquefois de la diarrhée avec perte de poids du corps. En même temps, le malade est obsédé par l'odeur d'ail intense et persistante qu'exhalent son haleine, sa peau, ses urines mêmes ; il perçoit constamment à l'arrière bouche une saveur alliagée écœurante qui provoque le dégoût et réagit sur ses fonctions.

Si l'on donne le cacodylate par le rectum, on peut provoquer des sécrétions glaireuses, de la rectite et l'on n'évite pas l'odeur alliagée si fatigante pour le malade et son entourage.

Mais ce qui est plus grave, dit M. le Professeur Gautier, et quelle que soit la voie gastro-intestinale c'est l'action sur les reins, dont la perméabilité diminue, qui ne laissent passer qu'un volume moindre d'urine (Imbert et Badel) au moins les premiers jours, qui peuvent se congestionner même, au point de créer l'albuminurie passagère comme je l'ai éprouvé sur moi même, au cours de mes premières recherches, et comme l'a observé aussi M. le professeur Teissier (de Lyon) qui m'écrit :

« Plusieurs de mes malades de l'Hôtel-Dieu qui avaient des urines normales avant la mise en observation, ont fait de l'albuminurie (transitoire, je le veux bien), après le traitement par les *injections rectales* à doses modérées (0 gr. 01 à 0 gr. 015 de cacodylate de soude par jour). D'autre part, une de mes clientes que je soigne depuis dix ans pour une maladie de Ba-

sedow fruste, et qui n'avait jamais eu d'albumine, sous l'influence de la première quinzaine du traitement par le cacodylate (en injections rectales toujours) a eu une forte proportion d'albumine qui a disparu d'ailleurs avec la cessation du médicament ».

Quelle est la cause de ces accidents, comment expliquer la différence si grande dans l'action d'un médicament lorsqu'il est administré en injections hypodermiques ou par la voie gastro-intestinale ?

Quelle est l'origine de cette odeur d'ail qui ne s'observe que lorsque le médicament est pris par la bouche ou en injections rectales ? M. le Professeur Gautier en donne l'explication suivante :

On sait que l'acide cacodylique répond à la formule chimique $\text{As}(\text{CH}_3)^3\text{O}^-\text{H}$. Lorsque *in-vitro*, on le soumet à l'action des agents réducteurs, il se transforme en oxyde de cacodyle $[\text{As}(\text{CH}_3)_2]^+\text{O}^-$, corps d'odeur fortement alliagée et très vénéneux, contrairement à l'acide cacodylique qui est inoffensif. En rencontrant dans le tube digestif des agents réducteurs, microbiens ou autres, une petite partie de l'acide cacodylique ingéré par la bouche, se transforme, comme en témoigne l'odeur d'ail émise par le sujet, en oxyde de cacodyle, composé toxique et volatil, qui, après avoir fatigué l'estomac et l'intestin, s'élimine par le poumon, la peau, les muqueuses et les reins, non sans exposer ceux-ci à des désordres locaux, variables avec les individus, plus ou moins tenaces et sérieux si cette élimination se prolonge.

La voie rectale, qui ne fatigue pas l'estomac, a moins

d'inconvénients, mais elle n'empêche pas l'acide cacodylique d'être en partie réduit et le malade de supporter quelques-unes des fâcheuses conséquences qui s'attachent à l'ingestion stomacale du médicament.

Quoiqu'il en soit, il ne faut rien s'exagérer et il reste établi que certains individus peuvent tolérer longtemps, l'administration intestinale du cacodylate de soude, même par la bouche, ainsi que l'a reconnu et publié M. Danlos. Mais il est bon qu'on sache que cette méthode est moins sûre et qu'elle fatigue généralement assez vite le malade. Ses inconvénients ont été tels qu'on dut abandonner ce médicament lors des premiers essais qu'en fit V. Renz, qui l'administrerait uniquement par la voie stomacale.

Il constata, chez ses malades, la sécheresse de la bouche, l'endolorissement à l'épigastre, la perte de l'appétit, la diminution des forces, l'insomnie, l'accélération du pouls, l'odeur nauséabonde de l'air expiré et de la sueur, inconvénients qui firent renoncer définitivement à ces premières tentatives d'utilisation de cet agent dans les maladies passibles de la médication arsenicale.

En résumé, par la voie hypodermique, on introduit dans l'économie un médicament puissant et inoffensif, l'acide cacodylique ; par le tube gastro-intestinal, on en détruit au moins en partie les effets, en le transformant en un autre corps éminemment toxique et irritant, l'oxyde de cacodyle.

Si l'on considère d'autre part que l'alimentation est le grand moyen de défense des phtisiques et qu'il faut

avant tout ménager leur estomac, l'entourer de soins pieux, selon l'expression de Peter, il faut condamner toute action médicamenteuse qui s'exerce au préjudice des fonctions digestives.

Il faut donc, dans la tuberculose pulmonaire surtout, administrer l'acide cacodylique par la voie hypodermique, d'une façon presque exclusive, et ce n'est qu'exceptionnellement, chez les enfants par exemple qu'on aura recours aux injections rectales, aux mêmes doses, en faisant précéder au besoin ces injections d'un lavement antiseptique.

En général, il ne paraît pas utile de dépasser la dose de 0 gr. 10 d'acide cacodylique par jour ; on procède par *étapes*, on continue les injections 7 à 8 jours, on laisse reposer 8 à 10 jours et on recommence. Il faut se guider sur l'appétit et la température. Si après qu'on a discontinué les injections, le premier faiblit ou si la température remonte, il faut reprendre les injections.

On doit cesser le traitement, momentanément, quand se produisent les signes de saturation : bouffées de chaleur, surtout à la face, céphalalgie, essoufflement, élévation de température.

S'il y a tendance aux congestions, hémorrhagies, hémoptysies, chez la femme aux périodes menstruelles, il faut suspendre quelque temps l'action du médicament.

« Pour les usages médicaux, dit M. le professeur Gautier, on peut partir de l'acide cacodylique pur et injecter des solutions à 5 grammes d'acide pour 100, après saturation exacte par de la soude caustique en

présence d'une trace de phtaléine et jusqu'à virage. Mais il est plus simple de recourir directement au cacodylate de soude industriel et de formuler ainsi la solution à injecter :

Cacodylate de soude pur . 6 gr. 4

Alcool phéniqué X gouttes.

Eau distillée 100 gr.

Porter un instant à l'ébullition, rétablir les 100 centimètres cubes et verser dans un flacon stérilisé.

Chaque centimètre cube de cette solution répond à 5 centigrammes d'acide cacodylique pur, c'est-à-dire à la dose moyenne à injecter en une fois et par 24 heures à l'adulte ».

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(Communication de M. Gautier à l'Académie de Médecine à la séance du 6 juin 1899).

« J'ai soigné à la campagne une jeune fille de 19 ans atteinte d'un début de tuberculose au sommet gauche, crachements, sueurs nocturnes, inappétence, crachats hémoptoïques, anémie ; à peine un demi degré d'élévation de température vespérale. Son frère était mort phthisique. J'essayai d'abord de la médication créosotée, avec viande crue et applications locales de teinture d'iode. L'état ne s'amendant pas favorablement, je recourus au cacodylate de soude par la bouche, à la dose de 2 à 5 centigrammes par jour pris dans du lait. Le lait, les œufs et la viande de mouton crue et râpée comme principaux aliments. Sous cette influence, et dès la seconde semaine, l'appétit commença à reparaître, les couleurs à revenir, les forces à se relever.

Au bout de la cinquième semaine la malade avait augmenté de 3 kilogs. Elle a pu passer à la campagne, sur un plateau découvert et assez froid de Seine-et-Oise, à une altitude de 155 mètres, l'hiver de 1898.

Je constatai six mois après, la disparition des râles du sommet, l'augmentation de près de 9 kilog. du poids du

corps, un état de santé si satisfaisant que cette jeune fille s'est mariée il y a un an environ et se porte parfaitement à cette heure.

OBSERVATION II (Même auteur).

« C'est aussi au printemps de 1887 qu'une jeune femme de ma famille, à laquelle je m'intéressais, fut reconnue par M. de Beurmann, puis par M. Potain et M. Debove, atteinte de tuberculose récidivée avec rudesse du bruit respiratoire et râles au sommet du poumon gauche, paraissant l'intéresser jusqu'au tiers de sa hauteur, crachats souvent sanguinolents le matin, toux fréquente, sueurs nocturnes. Le cœur battait de 100 à 120 pulsations; la température montait tous les soirs à 38°6-38°7 et dépassait quelquefois 39 degrés. Cette malade fut soumise d'abord à la médication créosotée modérée, par la bouche, jointe à l'usage des hypophosphites et à l'alimentation intensive en viande crue, rapée, suivant la précieuse méthode de notre savant collègue Debove et sur son conseil. Envoyée passer l'hiver de 1897-1898, dans le midi, l'état de la malade ne se modifiant pas sensiblement et l'appétit se perdant de plus en plus, on décida pour ménager l'estomac, et avec l'approbation de son excellent médecin de Cannes, M. Roustan, de recourir aux injections d'huile créosotée, suivant les règles si bien étudiées par M. le docteur Burlureau.

Malheureusement on sait que ce médicament ne réussit pas généralement dans la tuberculose avec fièvre; la température vespérale tomba, il est vrai, de 38°6 à 37°8,

mais la faiblesse de la malade devint alarmante ; il y eut une hémoptysie assez grave et l'appétit, un instant remonté, disparut complètement. A son retour à Paris, MM. Roustan, Potain et Debove constataient que le poumon gauche était envahi par des râles humides sur la moitié de sa hauteur, caverneux sous la clavicule ; que le poumon droit commençait à être atteint ; que la dyspepsie était complète ; que les vomissements suivaient quelquefois la toux ; les crachats étaient souvent striés de sang et purulents ; le sommeil difficile, agité ; la fièvre tous les soirs à 38°3, 38°8, avec 112 à 120 pulsations ; la faiblesse extrême.

C'est à ce moment que, désespérant de toute autre médication, je songeais à faire bénéficier la malade des bienfaits du cacodylate de soude. Mais comme ses forces avaient été deux fois tout à fait compromises par l'essai de la liqueur de Fowler, prise trois jours seulement à la faible dose de 2 et 3 gouttes par 24 heures dans du lait, et que c'était à la suite de l'emploi, si modéré pourtant, de ce médicament que l'appétit avait complètement disparu, je renonçai à la voie gastrique pour recourir à celle des injections sous-cutanées. En moyenne, à partir de juin 1898, la malade reçut sous la peau 0 gr. 05 d'acide cacodylique par jour durant huit jours, avec repos de 10 jours, puis reprise des injections durant 8 autres jours et ainsi de suite. Comme aliments, lait, jaunes d'œuf, pain, viandes cuites et viande de mouton crue râpée. La malade pesait à ce moment un peu moins de 52 kilogrammes. Les effets de ce traitement furent surprenants, et d'autant plus que l'arsenic donné l'hiver précédent à deux repri-

ses, à la faible dose de 2 milligrammes par jour, sous forme de liqueur de Fowler, avait produit des effets désastreux. Dès la troisième injection, l'appétit renaissait sensiblement, les vomissements disparaissaient, les forces semblaient un peu remonter. Au bout de la 8^e injection, les températures vespérales tombaient de deux dixièmes de degré en moyenne, le sommeil devenait plus tranquille ; peu à peu, la toux diminuait et le poids du corps augmentait proportionnellement à la chute des températures. Voici les moyennes mensuelles des températures vespérales et du poids du corps :

Epoques	Température vespérale (moyenne mensuelle)	Poids du corps
—	—	—
Octobre 1897	38,7	50,3
Avril 1898	38,5	51,5
Commencement du traitement cacodylique : 2 juin 1898,		
Juin 1898	38,5	51,3
Juillet 1898	38,2	56
Septembre 1898	38,0	57
Octobre 1898	37,9	»
Novembre 1898.	37,7	»
Décembre 1898.	37,6	64
Janvier 1899	37,5	66
Février, mars, avril 1899	37,5	»
Mai 1899.	37,5	69

Le cœur, qui, en juin 1898, battait en moyenne 105 pulsations le matin et 116 à 120 le soir, oscille maintenant entre 90 et 96. La tension artérielle, au sphygmo-

manomètre de Potain, qui était inférieure à 13, est montée à 15,5 et à 16. A cette heure les forces sont revenues avec l'appétit, et le malade peut vaquer assez bien à ses affaires.

Localement : côté droit, retour complet à l'état normal. Côté gauche, encore quelques râles humides sous l'aisselle et dans la fosse sous-scapulaire, disparition des râles cavernuleux siégeant à la région sous-claviculaire, remplacés par le souffle scléreux indiquant en haut et en arrière la cicatrisation du poumon. Presque plus de toux et de crachats ; apparence florissante ; forces suffisantes. Ce n'est pas encore la guérison complète, c'est la guérison en marche.

Ajoutons, pour montrer le changement radical opéré par l'acide cacodylique chez cette jeune femme, considérée comme perdue il y a un an, qu'en avril et mai dernier, elle a été frappée de la grippe qui régnaît sur tout le littoral ; que, durant plusieurs jours, sous cette influence, sa température s'est élevée à 37°8 et même un jour à 38°3, mais que cette affection s'est dissipée, sans laisser chez elle, au bout d'un mois, aucune trace sensible. En un mot, la malade, sans être tout à fait guérie, est en état de bonne résistance aux maladies intercurrentes, même pulmonaires. »

OBSERVATION III (personnelle).

Emilie L..., quarteronne, âgée de 21 ans, teinturière, entre le 23 novembre à l'Hôpital Beaujeon, salle Béhier, n° 18.

Mère morte d'affection cardiaque, père inconnu.

A 7 ans, fluxion de poitrine à gauche, 3 mois de convalescence, puis toux persistante. Migraines.

A 16 ans 1/2 premières règles, s'établissant difficilement avec des retards de 6 semaines à 3 mois.

A 17 ans, grossesse, accouchement prématuré à 7 mois d'une petite fille morte de convulsions au bout de huit jours (Père bien portant).

A 19 ans, anémie d'une durée de 3 mois environ.

Depuis 6 mois, quintes de toux, douleur rétro-sternale, sueurs nocturnes, amaigrissement,

Depuis quinze jours, accentuation de la toux et des douleurs thoraciques, affaiblissement croissant.

La malade se décide à entrer à l'Hôpital.

On ne trouve pas de bacilles dans les crachats, pas d'albumine dans les urines.

A la percussion. — A gauche, submatité dans la fosse sus-épineuse et dans la région sous-claviculaire.

A droite, on constate de la diminution de la sonorité dans la fosse sus-épineuse.

A l'auscultation. — Petits craquements secs dans la fosse sus-épineuse gauche, plus gros en dehors, bronchophonie ; respiration rude dans la fosse sous-épineuse.

En avant, à gauche, respiration soufflante avec expiration prolongée.

A droite, au sommet, diminution du murmure vésiculaire.

Le 26 novembre. — La malade est soumise au traitement cacodylique. On fait chaque jour une injection de 0,05

de cacodylate de soude pendant une série de 10 jours, puis 5 jours de repos.

Deuxième série, la dose est portée à 0 gr. 10 de cacodylate de soude, mais au huitième jour, on cesse les injections à la suite de l'apparition des règles que la malade n'attendait que huit jours plus tard. Règles abondantes.

Troisième série reprise le 27 décembre, à la dose de 0 gr. 10 *pro die*. A la fin de cette série quelques bouffées congestives à la face paraissent annoncer un commencement de saturation. Repos.

Règles le 12 janvier, soit 23 jours après les précédentes. On ne reprend la dernière série d'injections que le 18 janvier et l'on fait une injection de 0 gr. 05 par jour pendant 7 jours ; le traitement est alors suspendu. Les injections ont été très bien tolérées localement et ne laissent aucune trace.

La malade qui pesait 54 kilogs le 25 novembre pèse le 25 janvier 62 kilogs ; elle a donc augmenté de 8 kilogs en 2 mois, en moyenne de 1 kilog par semaine.

En effet son appétit s'est développé corrélativement et pour qui l'a vue manger, ce résultat semble bien naturel.

L'état général s'est amélioré dans les mêmes proportions. Les sueurs nocturnes ont complètement disparu, ainsi que les petites poussées fébriles. Les règles se sont rétablies régulièrement et semblent même devancer de quelques jours la date de leur apparition normale. Enfin la malade a maintenant « un air de prospérité » qui commence même à inquiéter sa coquetterie naturelle, et elle « ne veut plus engraisser ».

Elle ne tousse plus, ne crache pas, et les douleurs thoraciques ont disparu.

A l'auscultation, on ne retrouve plus actuellement les craquements de la fosse sus-épineuse gauche. Durant le traitement, ils s'étaient modifiés, semble-t-il, dans leurs caractères ; plus durs ils rappelaient le timbre du frottement ; la respiration est encore rude et soufflante.

La malade quitte l'hôpital le 7 février.

OBSERVATION IV (personnelle).

Eugène B..., âgé de 41 ans, employé de commerce, entré le 17 novembre 1899 à l'hôpital Beaujon, salle Sandras, n° 26.

Antécédents héréditaires. — Père mort asthmatique, mère morte de cancer.

Antécédents personnels. — Aucune maladie dans son enfance. Il y a deux ans, à la suite d'un refroidissement, il commence à tousser, à maigrir ; deux mois après, bronchite, avec sueurs nocturnes abondantes ; il s'alite trois semaines et reprend son travail en décembre 1897.

En janvier 1898. — A la suite d'un effort, apparition de filets de sang dans les crachats, point de côté à droite, repos d'un mois.

En juillet 1899. — Toux, fièvre, sueurs nocturnes ; il cesse son travail en septembre, se soigne chez lui, puis entre à l'hôpital.

Le malade est pâle, amaigri, et sans appétit ; il sue abondamment la nuit. Il tousse beaucoup. Expectoration

mucopurulente, ses crachats renferment des bacilles de Koch.

A la percussion. — Submatité à droite en avant et dans la fosse sus-épineuse.

A l'auscultation, craquements humides dans la région sous-claviculaire droite, respiration rude et soufflante. Dans la fosse sus-épineuse droite, craquements humides et ronchus, bronchophonie. Respiration rude à la base droite.

A gauche en avant, diminution du murmure vésiculaire et expiration prolongée. Il n'y a pas d'albumine dans les urines. Le malade pèse 55 kilos à son entrée dans le service.

Le 25 novembre. — Le malade est soumis aux injections de cacodylate de soude. On commence par 0 gr. 05 chaque jour jusqu'au premier décembre, puis on atteint 0 gr. 10 pendant cinq jours et repos de cinq jours.

Dès les premiers jours se manifeste le réveil de l'appétit ; les sueurs nocturnes persistent : A la fin de cette première série d'injections, le malade passe de 55 kilogs à 56.

Du 10 au 20 décembre, on injecte chaque jour, 0 gr. 10.

Le malade mange bien, reprend des forces ; les sueurs diminuent ainsi que l'expectoration.

Le 25 décembre. — Il atteint 58 kilogs.

3^e série d'injections de 0 gr. 10 jusqu'au 4 janvier.

Le malade pèse 59 kilogs, son appétit est excellent, il tousse peu, son expectoration diminue et se modifie. Il sue encore quelquefois la nuit.

A l'auscultation on constate la disparition des signes

humides, quelques craquements secs, une respiration rugueuse et soufflante.

Le malade, qui a conscience de son amélioration, croit pouvoir se soigner chez lui et quitte le service le 7 janvier 1900.

OBSERVATION V (personnelle).

X... Emile, 22 ans, étudiant en théologie.

Rien de particulier à signaler dans ses antécédents héréditaires.

Il a eu, il y a un an, une bronchite suspecte qui a duré environ 2 mois. Il vient consulter en juillet 1899.

Il est un peu amaigri, pèse 69 kilogrammes pour 1m72 de taille. Il se plaint de perdre ses forces depuis 2 ou 3 mois, de tousser et de s'essouffler facilement.

Quelques crachats muco-purulents surtout le matin, quelques sueurs la nuit. Toux fréquente principalement le soir et lorsque le malade a un peu marché ou causé ; enrrouement très rapide dès que X... cause, même quelques instants, à haute voix.

A la percussion, submatité et légère résistance au doigt sous la clavicule droite ; augmentation des vibrations.

A l'auscultation, inspiration rude, courte, expiration prolongée et rude, quelques râles sous-crépitaants fins, pendant la toux seulement.

En arrière du même côté au sommet, même auscultation. Le reste du poumon et le poumon gauche paraissent indemnes.

Cœur normal, pouls de 90 à 100, pas de fièvre, appétit conservé, fonctions digestives normales.

Traitement. — Pilules avec créosote et codéine, vin iodo-tannique phosphaté ; nécessité de faire un séjour dans une station alpestre. Le malade, qui est suisse, retourne dans son pays pour mettre ce plan à exécution.

Il revient en septembre 1899. Pour des raisons indépendantes de sa volonté il n'a pu quitter Neuchâtel. Il vient d'être réformé du service militaire après un examen qui a constaté la présence du bacille de la tuberculose dans ses crachats.

Etat général médiocre, pâleur des téguments, perte de poids de deux kilogs. Même auscultation, mais la toux est plus fréquente.

Traitement. — Repos complet, suralimentation ; huile de foie de morue, potion calmante pour la nuit, inhalations avec eucalyptus pour la gorge.

Au bout de huit jours, l'huile de foie de morue produisant des nausées est supprimée et on commence le cacodylate de soude en injections hypodermiques à la dose de 0 gr. 10 *pro die*.

On procède par série de quinze injections, puis arrêt de huit jours et reprise des injections.

Jusqu'à présent, (1^{er} mars), 4 séries d'injections.

Après la première série			Poids = 67,800.
—	2 ^e	—	— = 68,600.
—	3 ^e	—	— = 70,600.
—	4 ^e	—	— = 72,400.

Dès la première série, l'appétit a notablement augmenté. A partir de la deuxième série d'injections, l'état du

poumon droit a commencé à se modifier ; les râles sous-crépitaunts fins ont diminué ainsi que la toux.

Actuellement l'état est le suivant :

Inspiration encore rude et courte sous la clavicule droite, inspiration moins prolongée et surtout moins rude, plus de bruits anormaux. La toux a disparu, l'expectoration est à peu près nulle, l'enrouement a disparu. Appétit excellent, nuits calmes, plus de sueurs, état général bon.

En somme amélioration considérable.

OBSERVATION VI (Personnelle).

Mme F..., 36 ans. Rien d'intéressant à signaler dans ses antécédents héréditaires.

Antécédents personnels. — Santé bonne jusqu'en 1898 : poids oscillant autour de 70 kilgr.

Première bronchite en août 1898 qui traîne 3 mois ; depuis elle tousse de temps à autre le matin.

Deuxième bronchite en avril 1899 non guérie ; saison aux bains de mer, la malade reçoit beaucoup, se fatigue, aggravation. Retour à Paris, perte progressive de l'appétit, amaigrissement. Le poids est tombé à 56 kilogs en janvier 1900.

Traitement : arséniate de soude, tannin, phosphate de chaux.

Etat en janvier 1900. — Infiltration des 2/3 supérieurs du poumon gauche, craquements, râles humides en avant et en arrière ; rien à droite.

Laryngite, la voix est complètement voilée.

Faiblesse, fatigue, fièvre le soir 38° à 38°2. Toux fréquente et quinteuse amenant des vomissements ; crachats abondants gris-verdâtres. La malade mange par jour en moyenne 1/2 litre de lait, un ou deux œufs et rarement à 4 heures un très petit morceau de pain avec très peu de fromage.

Elle ne peut supporter la vue de la viande ou l'odeur de la cuisine et ne se met pas à table. On a essayé les toniques, les amers, la viande crue (dégoût absolu et vomissements) et les poudres de viande.

Le 18 janvier. — La malade est soumise au traitement cacodylique. On injecte 0 gr. 05 de cacodylate de soude pendant cinq jours, puis trois jours de repos.

Les deux premiers jours on note un peu d'énervement, des malaises et des bouffées de chaleur, quelques filets de sang qui ne reparaitront plus, tandis que les bouffées congestives à la face se montreront encore quelquefois. Dès les premières injections l'appétit tend à revenir, la malade prend du bouillon, mange deux œufs et boit 1 litre de lait.

Après la dixième injection, augmentation de poids de 7 livres (Poids : 59 kg. 500). Nourriture : 100 grammes de viande crue dans du bouillon, en deux fois, 4 œufs, 1 litre 1/2 de lait, légumes à midi et le soir, fromage et confiture.

Interruption de 10 jours ; l'appétit baisse un peu, le poids augmente de 2 livres 200, soit 60 kilogs 700 le 10 février.

Les lésions sont stationnaires, sauf la laryngite qui a diminué. L'état général est meilleur.

Reprise des injections qui n'ont pas été interrompues pendant les règles, aucun phénomène congestif, sauf la rougeur de la face, ne s'étant produit. On y joint des lavements créosotés.

L'alimentation augmente peu à peu et l'appétit remplace le dégoût des aliments. Nourriture par jour : 2 litres de lait. Thon, jambon, 2 œufs le matin, 2 œufs à 10 heures ainsi que 100 grammes de viande crue ; côtelette à midi, légumes aux deux repas et dessert.

Le 23 février. — A la vingtième injection, c'est-à-dire 37 jours après le début du traitement, la malade pèse 64 kilogs 700, soit une augmentation de 8 kilogs 700.

Depuis, la malade conserve son appétit, la sécrétion bronchique a diminué, les crachats se sont éclaircis. Les signes fournis à l'auscultation sont sensiblement les mêmes. Cette amélioration persiste malgré la cessation du cacodylate et le 20 mars, un mois après, la malade pèse 67 kilogs ; elle vaque à ses occupations, mange avec appétit et a repris sa gaité. A l'auscultation, les craquements sont moins nombreux.

La malade est envoyée dans un sanatorium, elle y reste deux mois. A son retour, l'état général est excellent, les craquements ont disparu, la respiration est encore rude et soufflante.

OBSERVATION VII (personnelle).

Marie V..., sage-femme, entrée le 28 septembre 1899 à l'hôpital Beaujon, (salle Béhier, n° 20).

Antécédents héréditaires. — Père mort de cancer du

maxillaire inférieur. Mère bien portante. Frères et sœurs en bonne santé.

Antécédents personnels. — Bronchites dans la première enfance. Réglée à 16 ans 1/2 irrégulièrement.

A 18 ans, bronchite avec hémoptysies légères. La malade s'alite trois semaines et la toux persiste.

A 22 ans, salpingite double, très probablement bacillaire, opérée par ovariectomie double. Poussée de péritonite, 6 semaines après l'opération. Au printemps de l'année 1898, nouvelle bronchite avec hémoptysies et congestion prédominant au sommet gauche, la fièvre est intense. La malade se rétablit difficilement et a toujours toussé depuis, avec phases aiguës, l'obligeant à s'aliter.

En juillet 1899, nouvelle bronchite, avec fièvre et crachats sanguinolents. Aggravation de l'état général. La malade entre à l'hôpital Beaujon le 28 septembre 1899.

Malgré des essais de suralimentation, l'ingestion de viande crue, l'état général de la malade ne s'améliore pas. Elle est pâle, anémiée et a beaucoup maigri. Alors qu'à 20 ans, elle pesait 71 kilogrammes elle pèse actuellement 55 kilos et son poids se maintient stationnaire depuis son entrée à l'hôpital.

L'appétit est d'ailleurs faible et inconstant.

La température axillaire s'élève régulièrement le soir à 38° en moyenne. Sueurs nocturnes. Toux fréquente. Les crachats muco-purulents renferment des bacilles de Koch.

Pas d'albumine dans les urines.

Etat actuel. — A l'auscultation, en avant et à gauche, submatité dans la région sous-claviculaire avec respiration rude et soufflante et craquements secs appréciables

surtout à la toux. En arrière et à gauche, matité dans la fosse sus-épineuse avec rudesse inspiratoire et expiration soufflante ; craquements secs assez nombreux. Dans la fosse sous-épineuse, obscurité du son à la percussion et affaiblissement du murmure vésiculaire.

A droite, en avant, diminution de la sonorité avec perte d'élasticité sous le doigt et augmentation des vibrations vocales. A l'auscultation, expiration prolongée, inspiration rude et courte avec retentissement de la toux. A droite, en arrière, dans la fosse sus-épineuse légère submatité avec diminution du murmure vésiculaire.

Rien au cœur.

Le 11 novembre. — La malade est soumise au traitement cacodylique ; pendant 3 jours on lui fait une injection de 0 gr. 05, puis pendant 5 jours le traitement est suspendu.

Deuxième série. — On reprend les injections à la dose de 0 gr. 05 par jour pour arriver 0 gr. 10 pendant 10 jours. Repos 5 jours.

Troisième série. — Au cours de cette série d'injections, on arrive à injecter 0 gr. 15 par jour pendant 10 jours. Repos 10 jours.

Effets thérapeutiques. — Dès les premières injections, l'appétit jusqu'alors languissant se relève progressivement et devient excellent ; les fonctions digestives s'accomplissent bien. La malade « dévore » elle prend de la viande de mouton crue dans du bouillon en plus du régime hospitalier et consomme en outre des quantités de pain considérables. Aussi le poids augmente. Les pesées pratiquées tous les 5 jours donnent les chiffres suivants :

16 novembre.		55 kilogrammes	
21	—	56	—
27	—	57	—
2 décembre.		57	—
7	—	58	—
12	—	59	—
17	—	59	—
22	—	59	—
27	—	60	—

soit en moyenne un kilogramme par semaine pendant cinq semaines.

La température tombe progressivement et ne dépasse que rarement 37°. La toux et l'expectoration diminuent et cessent presque complètement. Il en est de même des sueurs nocturnes. Enfin la malade respire plus facilement et les palpitations auxquelles elle était sujette sont de plus en plus rares. Le pouls est plus lent. Les forces reviennent et avec elles la gaieté, l'éclat des yeux et la coloration du visage. Pas d'albumine dans les urines. C'est une réelle amélioration. A l'auscultation, on constate la disparition des craquements même en faisant tousser la malade et il semble que la respiration soit moins rude.

Brusquement le 5 janvier, la malade se plaint d'une céphalalgie intense et de douleurs dans les articulations et dans les masses musculaires. Le thermomètre monte le soir même à 39°, descend à 38° le lendemain matin et oscille ainsi entre 38° et 39°, puis entre 37° et 38°5 pendant une durée de 15 jours. Les douleurs disparaissent pendant la journée et sont à leur summum le soir au mo-

ment de la poussée fébrile. Dès les premiers jours, le diagnostic de grippe est porté et d'autres cas éclatent à ce moment dans le service. L'appareil pulmonaire est très peu touché et l'on constate à l'auscultation quelques râles sibilants ; il y a un peu d'expectoration, surtout muqueuse.

Dès le 15 janvier, au moment où la malade commença à entrer en défervescence, on reprend une quatrième série d'injections, à la dose de 0 gr. 05. Le poids qui était retombé à 57 kgs, remonte en 10 jours à 58, puis 59 kgs. La convalescence est très courte ; la malade reprend de l'appétit après les premières injections. Les forces reviennent et 15 jours après la terminaison de la grippe, l'état général est fort satisfaisant et sensiblement comparable à ce qu'il était avant l'attaque de grippe. A l'auscultation, on ne trouve plus de craquements. Sa respiration est plus douce et la submatité semble moins nette.

La malade, considérablement améliorée quitte l'hôpital le 15 février.

L'examen bactériologique, pratiqué avant son départ, donne des résultats négatifs, mais le malade n'ayant presque plus d'expectoration, on opère dans des conditions défectueuses, et il faudrait multiplier les examens.

OBSERVATION VIII (Létulle).

Presse Médicale, 28 avril 1900.

Andrée Q..., seize ans, entre à l'hôpital Boucicaut, avec une caverne sous la clavicule droite ; elle pèse 37 kil. 100 et est très affaiblie, elle crache tant de bacilles que nous

la croyons incurable. En 21 semaines, elle prit 6 kil. 900 dont 5 kilogrammes à partir du jour où elle fut soumise aux injections de cacodylate. Elle reçut en tout 38 piqûres, donnant 3 gr. 15 de cacodylate. Pour ce qui est de la fièvre, pendant les 40 jours qui précédèrent le début des piqûres, la température rectale monta 12 fois à 39° et 28 fois à 38°, ce qui fournit, sur un total de 80 prises de température, 77 températures fébriles. Une fois la médication cacodylique instituée, la fièvre n'atteignit plus 39°, et ne toucha, sur un total de 115 jours, les environs de 38° que 22 fois. L'enfant a quitté le service le 22 mars, extraordinairement améliorée, les bacilles n'ayant pas complètement disparu de ses crachats.

OBSERVATION IX (Même auteur).

Le second cas, Aurélie J... 30 ans, a trait à une tuberculose cavitaire qui a reçu 12 injections jusqu'au 20 mars dernier. A son passage dans mon pavillon des tuberculeux, la malade s'amaigrit encore pendant les 5 premières semaines. Mise aux piqûres de cacodylate le 15 janvier, elle ne tardait pas à reprendre du poids et à gagner 4 kilogrammes 900. J'ajoute que depuis lors, jusqu'au 2 avril, elle a encore gagné 750 grammes, ce qui lui donne, en 11 semaines, 5 kilogrammes 650, avec 18 injections sous-cutanées. Les forces se sont accrues concurremment. Les bacilles persistaient dans les crachats.

OBSERVATION X (Même auteur).

Le troisième fait est plus remarquable, si possible. Blanche A... 20 ans, arrivait avec des râles gros, sous-crépitants, humides, aux deux sommets, et des bacilles dans les crachats.

Les cordes vocales, congestionnées, faisaient craindre un envahissement possible du larynx. Pendant les 4 premières semaines, elle ne gagne pas tout à fait 1 kilogramme, signe défavorable, car la plupart de mes tuberculeux bénéficient de leur hospitalisation pendant les 4 ou 5 premières semaines, au point de reprendre souvent 3 à 4 kilogrammes. Le 27 décembre, elle est mise au cacodylate, et en 12 semaines, elle reprend 7 kil. 300. Depuis lors, en 2 semaines, elle a encore acquis 1 kil. 950, ce qui représente 9 kil. 250 en 14 semaines, augmentation de poids énorme.

L'état général est excellent ; 22 injections ont été faites et tout donne à prévoir que la croissance va continuer. Quant à la fièvre, on avait noté 38° passés, au moins 8 fois, pendant les 37 jours qui précédèrent le cacodylate. Depuis, en 102 jours, elle n'a touché 38° que 6 fois ; et encore, la dernière température de 38° date du 30 janvier.

NOTE (*adressée à M. le professeur Gautier par M. le Dr Roustan, de Cannes*).

« Au mois d'octobre 1898, sur les indications de M. le professeur Gautier, j'ai commencé à employer l'acide ca-

codylique dans les affections qui s'accompagnent d'une déchéance organique rapide et dans lesquelles la médication arsénicale est indiquée. Mes observations ont porté sur onze malades : neuf cas de tuberculose pulmonaire, pris à toutes les périodes de la maladie de Basedow, un cas de diabète sucré.

J'ai toujours employé l'acide cacodylique en injections sous-cutanées suivant la formule de M. le professeur Gautier, dans laquelle un centimètre cube de solution répond à 54 milligrammes d'arsenic métallique ou à 72 milligrammes d'acide arsénieux. Ces injections faites aseptiquement, n'ont jamais produit d'irritation des tissus. La tolérance du médicament varie suivant les sujets. Pour quelques-uns, la saturation arsénicale se produit au bout de 7 à 8 injections d'un centimètre cube de la solution de 5 grammes d'acide cacodylique pour 100 centimètres cubes. D'autres peuvent tolérer de 30 à 40 injections de suite, à raison d'une injection par jour. Il convient d'arrêter ces injections pendant un temps à peu près égal à celui durant lequel elles ont été pratiquées. Si la tolérance est dépassée, le malade en est averti par un état de malaise particulier se manifestant par des bouffées de chaleur, un certain degré d'oppression et, si l'on persistait, par un vrai mouvement fébrile.

Dans tous les cas que j'ai observés, j'ai pu noter un relèvement des forces, souvent une diminution de la fièvre chez les malades fébricitants, un retour marqué de l'appétit et parfois une augmentation très manifeste du poids du corps.

Dans la bacillose avancée, avec le relèvement des for-

ces et de l'état général, j'ai constaté une réelle amélioration des lésions locales.

Chez la malade affectée de la maladie de Basedow, l'acide cacodylique a pu, dans une poussée de la maladie, faire diminuer très manifestement l'intensité des phénomènes, l'oppression, les palpitations et l'amaigrissement.

En résumé, l'acide cacodylique permet, avec quelques précautions, de manier l'arsenic sans danger et à des doses qui ne seraient pas tolérées sous la forme des préparations arsenicales dont nous disposions jusqu'ici.

Je regrette seulement que la note de M. Renaut m'oblige à publier trop tôt des résultats incomplets. »

NOTE (que nous devons à la bienveillance de M. le Dr Roustan, de Cannes).

« Si un grand nombre de faits bien observés, et depuis un temps assez long, permet aujourd'hui d'établir la réelle efficacité, dans le traitement de la tuberculose pulmonaire, du cacodylate de soude employé surtout en injections hypodermiques, comme le conseille avec tant de raison M. le Professeur Armand Gautier, il n'est pas sans intérêt de constater que les tuberculeux ainsi traités réagissent avec plus d'énergie contre la grippe quand ils en sont atteints.

Déjà j'avais été frappé de ce fait, il y a près d'un an, chez une de mes malades tuberculeuse diabétique, qui, prise d'une violente grippe, dans le cours de son traitement cacodylique, n'avait pas paru trop en souffrir au point de vue de l'aggravation de ses lésions pulmonaires.

Une épidémie récente de grippe m'a permis de constater le même fait chez quatre de mes malades tuberculeux soignés depuis plusieurs mois par les injections hypodermiques de cacodylate de soude.

La plus intéressante de ces quatre observations, qui se ressemblent beaucoup par la façon dont se sont comportées les lésions pulmonaires après la grippe, est celle d'une femme ayant des lésions occupant les deux tiers supérieurs du poumon gauche (infiltration tuberculeuse et petite caverne).

Dans les premiers jours de janvier 1900 elle gagne la grippe à forme bronchitique. La maladie marche chez elle avec tout le cortège des phénomènes thoraciques classiques, la fièvre, qui ne s'élevait plus au dessus de 37.6 remonte jusqu'à 39.7 (température axillaire). Des râles de bronchite existent dans les deux poumons.

Un traitement approprié a raison assez vite de la période aiguë de la grippe, et quand cette période est passée, que la température est retombée à 37° et quelques dixièmes, que les râles de bronchite aiguë ont disparu des deux côtés de la poitrine, il reste évident que les signes physiques anciens sont restés à peu de chose près les mêmes qu'avant la grippe, ce qui prouve que les lésions bacillaires ne se sont pas aggravées. D'autre part l'état général de la malade a très peu perdu ; son poids a peu diminué.

Les 3 autres malades, placés dans des conditions analogues à la jeune femme dont je rapporte l'histoire, paraissent confirmer ce fait que les tuberculeux, soumis depuis un temps assez long au traitement cacodylique, semblent

être plus armés non seulement contre les causes d'affaiblissement consomptif provenant de la tuberculose, mais encore contre les fâcheux effets de la grippe, qui tient le premier rang parmi les maladies déprimantes et produisant une grande désassimilation.

Cannes, le 21 février 1900.

CONCLUSIONS

I. — L'acide cacodylique, en injections sous-cutanées ou intraveineuses n'est pas à proprement parler toxique.

On a pu en injecter, sans accident aucun, par la méthode hypodermique, jusqu'à 0 gr. 80 en une seule fois chez l'homme et 100 milligrammes par kilogramme dans les veines, chez les animaux.

Son action par ingestion fatigue l'estomac et peut devenir à la longue dangereuse.

La cause de cette différence d'action est due à la réduction, dans le tube digestif, de l'acide cacodylique en produits vénéneux à odeur alliagée.

Les injections rectales produisent des effets intermédiaires entre le mode hypodermique et l'ingestion proprement dite.

II. — Son action thérapeutique dans la tuberculose pulmonaire chronique, se manifeste généralement par l'excitation rapide de l'appétit, l'augmentation du poids du corps, la disparition des sueurs nocturnes, la diminution lente et progressive de la fièvre, et l'amélioration de l'état général.

III. — Les signes stéthoscopiques se modifient len-

tement dans un sens favorable, le poumon tendant vers l'état scléreux dans la tuberculose en voie de ramollissement; la toux et l'expectoration diminuent notablement.

IV. — L'acide cacodylique excite l'assimilation et l'activité vitale, physique et intellectuelle.

V. — Il doit être prescrit aux doses de 8 gr. 05 à 0 gr. 10 sous forme d'injections hypodermiques de cacodylate de soude, mais nous savons que ces doses peuvent être dépassées.

Vu par le président de thèse

GAUTIER

Vu par le Doyen
BROUARDEL

Vu et permis d'imprimer
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

GRÉARD

BIBLIOGRAPHIE

- Barth.** — Thérapeutique de la tuberculose.
- Besredka.** — Annales de l'Institut Pasteur, 1899.
- Brouardel.** — De l'arsenicisme. Th. de Paris, 1897.
- Collet.** — Quelques recherches sur l'acide cacodylique dans la tuberculose. Th. de Paris, 1900.
- Danlos.** — Annales de dermatologie, 1896.
- Daremborg.** — Traité de la phtisie pulmonaire.
- Dalché.** — Bulletin de la société médicale des Hôpitaux de Paris, (séance du 23 février 1900).
- Gautier.** — Bulletin de la société médicale des hôpitaux de Paris, (séance du 2 mars 1900).
- Bulletin de l'Académie de médecine, (séances du 6 juin 1899, du 31 octobre 1899, du 28 novembre 1899).
- Académie des sciences, (séances du 4 décembre 1899, t. CXXIX ; du 5 février 1900, t. CXXX).
- Grancher.** — Maladies de l'appareil respiratoire.
- Grancher et Barbier.** — Article tuberculose du traité de médecine de Brouardel et Gilbert, 1900.
- Hayem.** — Leçons de thérapeutique ; 2^e série ; les médications (Paris 1890).
- Langlois et Rachid.** — Société de biologie, séance du 28 avril 1900.

Letulle. — Presse médicale, 28 avril 1900.

Marfan. — Article tuberculose du traité de médecine de Charcot-Bouchard.

Renaut. — Bulletin de thérapeutique; janvier 1898. Bulletin de l'Académie de médecine; séance du 30 mai 1899.

Rille. — Wiener dermat. geselsch.; 28 octobre 1896. Wissenschaft. Erze geselsch. Insbruck; 25 février 1899.

Widal et Merklen. — Bulletin de la société médicale des hôpitaux de Paris; séance du 2 mars 1900.

